

FACULTÉ DES SCIENCES

Laboratoire de chimie biologique et organique spéciale

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Prof. Th. POSTERNAK

Synthèse et études pharmacologiques de quelques nouveaux antiépileptiques et antispasmodiques

THÈSE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur ès sciences chimiques

par

Philippe GOLD-AUBERT

Ingénieur-chimiste diplômé de l'Université de Lausanne

Thèse N° 1285

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552321_0047

FACULTÉ DES SCIENCES

Laboratoire de chimie biologique et organique spéciale

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Prof. Th. POSTERNAK

Synthèse et études pharmacologiques de quelques nouveaux antiépileptiques et antispasmodiques

THÈSE

présentée à la Faculté des sciences de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur ès sciences chimiques

par

Philippe GOLD-AUBERT

Ingénieur-chimiste diplômé de l'Université de Lausanne

Thèse N° 1285



Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1958

La Faculté des sciences, sur le préavis de Monsieur le professeur Th. Posternak, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 28 avril 1958.

Le doyen :

Fernand CHODAT

Thèse N° 1285

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie biologique et organique spéciale de l'Université de Genève, sous la direction de Monsieur le Professeur Théodore Posternak, et au Laboratoire de l'Institut de Thérapeutique expérimentale de l'Université de Genève, sous la direction de Monsieur le Professeur Edouard Frommel, de mars 1951 à mars 1958.

Je remercie ici MM. les Professeurs Posternak et Frommel de leurs conseils si précieux.

Mes remerciements vont aussi à M. et Mme Drs. C. et S. Radouco-Thomas pour leur amicale collaboration dans les travaux biologiques, et à MM. les Drs D. Melkonian et C. Fleury avec toute l'équipe de l'Institut de Thérapeutique qui m'ont aidé dans l'exécution des tests, en expérimentation animale.

Enfin, je remercie encore MM. R. Beer et C. Mesritz, M. le Dr Eder qui a effectué la plupart des analyses élémentaires, ainsi que tous ceux qui m'ont aidé par leur compréhension et leur amitié dans la réalisation de ce travail.

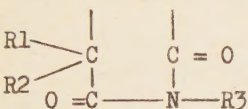
*« Quand j'aurais la science de tous les mystères et toute la connaissance . .
si je n'ai pas l'Amour, je ne suis rien ».*

A MES PARENTS.

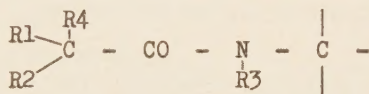
A MA FEMME.

INTRODUCTION

En considérant les grands chefs de file (les bromures inorganiques n'entrent pas ici en considération) de la médication antiépileptique actuelle et tous leurs analogues, l'acide phényléthylbarbiturique (découvert en 1912 et principal anticomitial jusqu'en 1937), la diphenylhydantoïne (exploitée dès 1937 comme antiépileptique), et la 3,5,5, triméthylloxazolidine-2,4-dione (introduite en 1945 contre le petit-mal) il est admis que la configuration structurale la plus efficace conduisant à des synthèses d'anticonvulsivants est la suivante (1):



I
(1950)



II
(1956)

Depuis 1950 des recherches intensives ont été poursuivies en vue de palier aux inconvénients (action somnifère, phénomènes toxiques secondaires sur le foie, le sang ou les reins) des antiépileptiques les meilleurs. De nombreux analogues structuraux sont apparus qui battent parfois en brèche le squelette ci-dessus. L'étude du métabolisme et de la fixation des substances chimiques sur le système nerveux a été poussée par la technique des isotopes radioactifs et la chromatographie. L'analyse du mécanisme de la crise épileptique, par l'électroencéphalographie (chez l'homme ou l'animal) a permis de situer dans une certaine mesure le niveau du système nerveux où agissent les diverses substances. Enfin, d'intéressantes recherches ont été réalisées sur les corrélations qui peuvent exister entre l'activité de certaines glandes endocrines

et l'excitabilité cérébrale, ou dans le domaine biochimique.

Depuis une dizaine d'années, en étudiant expérimentalement sur l'animal les antiépileptiques les plus divers, et en compulsant la littérature y relative, nous nous sommes aperçus que dans une famille donnée, les anticonvulsivants les plus efficaces comportaient très souvent un radical phényle en R1 et un radical éthyle (ou phényle parfois) en R2.

La découverte récente par Cottet (2) et ses collaborateurs de l'activité hypocholestérolémiant et cholérétique de l'acide phényléthylacétique et de son amide (3 fois plus puissante que celle de l'acide déhydrocholique) (Nicosini, 3) laisse entrevoir de nouvelles explications biochimiques de l'activité particulière du radical α -phénylpropyle.

Tout récemment, des auteurs italiens (Di Paco, Tauro (4) partant de considérations analogues, ont effectué la synthèse de quelques dérivés simples de l'acide phényléthylacétique dont certains (l'ester diéthylaminoéthylque de l'acide phényléthylacétique connu sous la dénomination internationale de phénétylamine) sont de puissants antispasmodiques (23).

Il est utile également d'indiquer ici la tendance actuelle des médecins à considérer plus largement le domaine de l'épilepsie qu'autrefois, et à l'étendre à des formes larvées et à diverses sortes de spasmes.

La biochimie du tissu cérébral après les crises convulsives n'apporte pas encore une solution complète au problème de la biochimie des épilepsies. (*)

(*) Pour Danielopolu (6) l'acétylcholine jouerait le rôle principal dans les convulsions (libération augmentée dans les neurones épileptogènes). Les expériences de Barnes et Mauer (7) à la surface de la séparation d'une phase huileuse (figurant la neurone) et d'une phase aqueuse (liquide tissulaire) montrent que l'acétylcholine produit un potentiel négatif, les antiépileptiques produisant un potentiel positif. Les anticonvulsivants neutraliseraient donc la négativité du système nerveux due à l'excès d'acétylcholine, grâce à leur potentiel électrique positif (rôle tout-à-fait différent de celui des cholinestérases). De toute façon, il est indispensable que les antiépileptiques soient liposolubles et peu solubles dans l'eau pour qu'ils soient actifs. D'autre part, il faut noter que ce sont des anticholinergiques (61). (suite de la note page 7)

Dans le cadre de la maladie "épilepsie" on distingue les épilepsies focalisées (temporale ou psychomotrices, et bravaïs-jacksonienne) et l'épilepsie d'emblée généralisée ou centrencéphalique (petit-mal et grand-mal). L'étude expérimentale chez l'animal a été surtout centrée jusqu'ici sur le grand-mal dont le syndrome est sûrement reproductible et conduit à des tests sûrs (électrochoc, choc pentétrazolique, etc.). La crise de grand-mal reproductible aisément en expérimentation animale est constituée d'un ensemble de syndromes: perte de conscience, syndrome convulsivant, syndrome neuro-végétatif et syndrome bioélectrique (électro-encéphalogramme).

Le syndrome convulsivant qui constitue l'élément dominant de la crise du grand-mal a été considéré par plusieurs comme provenant d'un centre convulsivant unique. Guttierrez et Norriega (8) dans leurs travaux de physiopathologie des centres cérébraux ont cependant montré qu'il n'existe pas de centre convulsivant unique, mais - dans la crise pentétrazolique au moins - plusieurs centres d'action. La crise est alors l'aboutissement de plusieurs réactions partielles dissociables expérimentalement.

- 1) en un facteur tonique bulbaire
- 2) en un facteur clonique protubérantiel
- 3) en un facteur mésencéphalique se rapportant aux phénomènes de natation.

Le tout est suivi d'une réaction comateuse.

Certaines substances (les barbituriques et les acylurées p.ex.) ont une action plus forte sur le facteur clonique comme nous l'avons montré ailleurs (10). D'autres substances (les hydantoïnes p.ex.) agissent davantage sur le facteur tonique et peu sur le clonique. Certaines substances (Mysoline ou dérivé hydrogéné du phénobarbital) n'agissent que partiellement sur une partie de la crise, modifiant ainsi son apparence. Des doses plus fortes du médicament sont alors inutiles, car elles font intervenir des facteurs toxiques, sans éliminer qualitativement un autre facteur de l'accès convulsif. C'est pourquoi, nous avons envisagé ailleurs l'association de plusieurs antiépileptiques, agissant spécifiquement sur chaque facteur de la crise (11).

A noter encore que Milhaud et Aubert en 1956 (60) ont mis en évidence l'inhibition de la formation des groupes acétyles actifs dans les tissus des animaux supérieurs par les acides phényléthylacétique et phényléthylpropionique.

Les médicaments ont rarement une action sélective idéale. Plusieurs centres sont souvent touchés simultanément. C'est ainsi que le phénobarbital, de loin le meilleur antiépileptique encore actuellement utilisé, présente également une action sur les centres du sommeil. Cette action est sélective pour d'autres barbituriques qui sont, eux, quasi dépourvus d'activité antiépileptique.

La recherche de nouveaux anticonvulsivants est donc constamment indiquée, soit que l'on cherche une action spécifique sur un des centres particuliers (ce qui permet de combattre un des phénomènes de la crise épileptique) soit que l'on cherche une action générale, non dépressive des centres du sommeil.

Ce travail a pour objet des synthèses nouvelles d'antiépileptiques. Souvent les substances préparées ont atteint d'autres centres que ceux espérés, certaines ont été sans efficacité sur le système nerveux, certaines enfin ont présenté des actions purement périphériques.

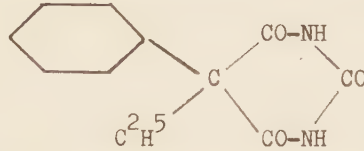
*
* *

PREMIERE PARTIE

Partie théorique

CHAPITRE Ier: Chimiothérapie actuelle de l'accès convulsif

a) Les barbituriques



L'acide phényléthylbarbiturique (phénobarbital) et l'acide N-méthyl-phényléthylbarbiturique (prominal) restent les principaux anticonvulsivants de ce groupe (Fig.1). La N-méthylation semble diminuer le caractère hypnotique (inconvenient majeur du phénobarbital) mais les travaux récents ont montré que le dérivé N-méthylé se transforme en phénobarbital actif par déméthylation (12).

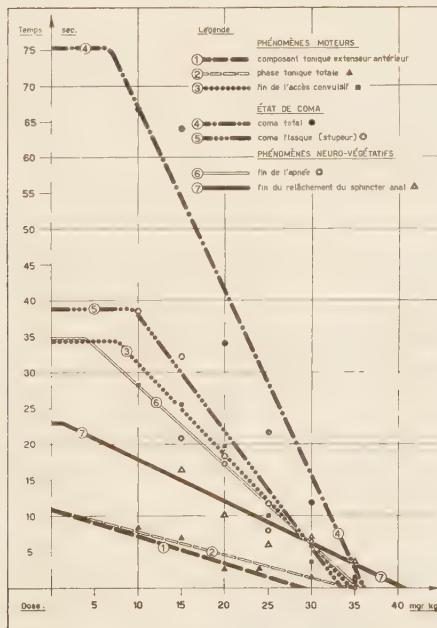


Fig. 1

Action du phénobarbital sur l'électro-crise-seuil

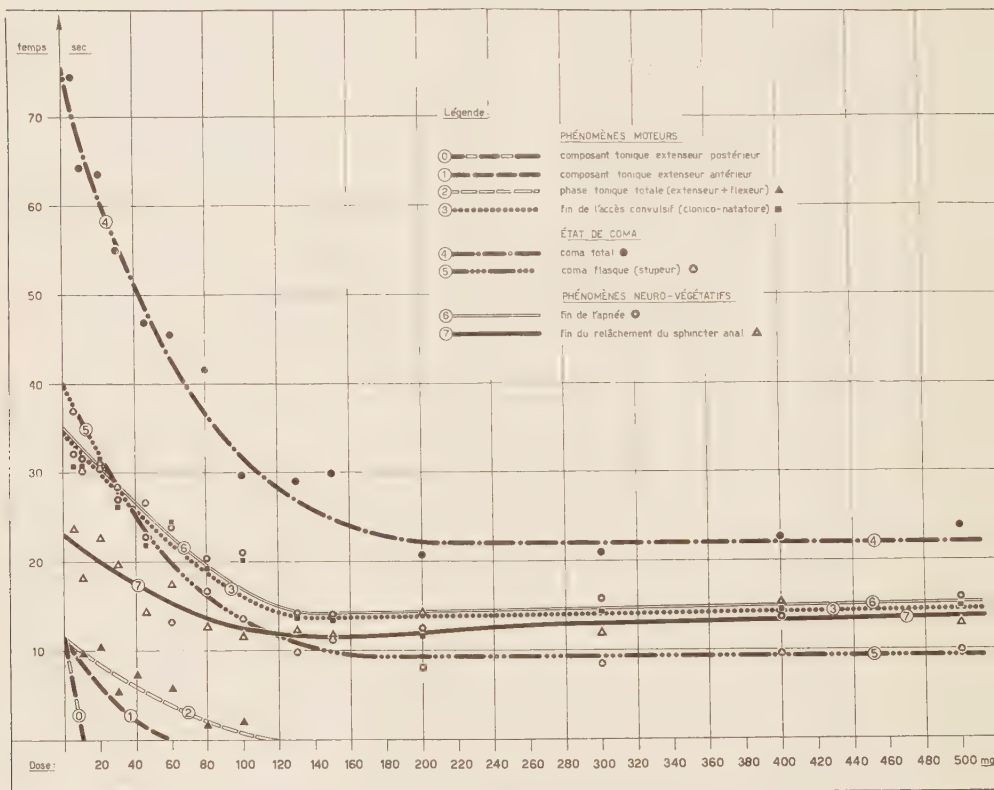
En abscisse: les doses, en mg/kg

En ordonnée: le temps, en secondes

Par réduction électrolytique du phénobarbital Bogue et Carrington (15) ont récemment préparé la 5,5,phényléthyl-hexahydropyrimidine,4,6-dione (mysoline) dont nous avons montré l'effet partiel sur la crise épileptique expérimentale (électrochoc). (Figure 2)

La réduction du phénobarbital (quasi inoffensif aux doses thérapeutiques) produit une augmentation de la toxicité (lésions rénales et modifications thyroïdiennes). D'autre part, les doses à administrer pour un effet semblable sont 10 fois plus fortes que celles de l'uréide de base, ce qui n'est pas étranger à l'apparition des phénomènes toxiques par administration chronique.

Fig. 2

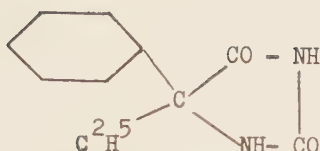


Action de la phényléthylhexahydropyrimidine-dione sur l'électrocrise-seuil.

En abscisse: les doses, en mg/kg

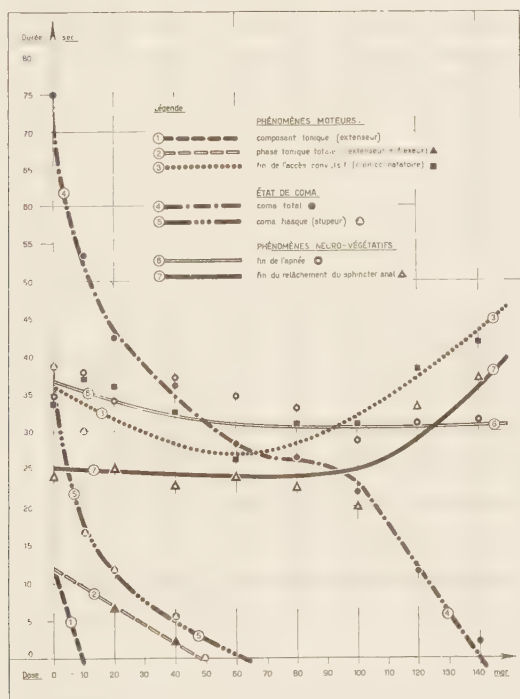
En ordonnée: le temps, en secondes.

b) Les hydantoïnes



La phényléthylhydantoïne (nirvanol) est le plus puissant antiépileptique que nous ayons essayé (crises pentétra-zo-liqués). Malheureusement, il est aussi un fort hypnotique et provo-que des lésions hépatiques et des dermatoses. Son dérivé N-méthylé (mésantoïne) est aussi très actif, mais Butler (13) a montré sa transformation en nirvanol par déméthylation. La diphenylhydantoïne (Fig. 3) par contre présente moins de troubles toxiques, mais elle agit plus spécifiquement sur la phase tonique de la crise qu'elle élimine à de très petites doses déjà, sans jamais pour autant tou-cher totalement les facteurs clonique et comateux

Fig. 3



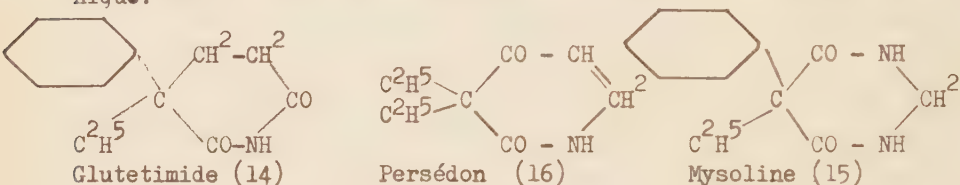
Action de la diphenylhydantoïne sur l'électrocrise-seuil.
En abscisse: les doses, en mg/kg
En ordonnée: le temps, en secondes.

c) Les oxazolidine-2,4-dione

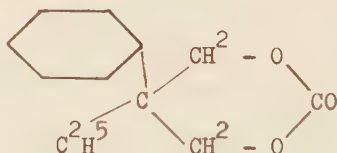
La tridione et la paradione sont les principaux représentants de ce groupe. Quasi dépourvus d'activité sur le grand-mal, ces substances ont une action spécifique sur le petit-mal, mais elles présentent aussi certains troubles toxiques suite à leur administration chronique, les doses étant également ici assez élevées.

d) Analogues structuraux

Par modification du cycle du phénobarbital ou des barbituriques, des chercheurs ont abouti à de nouveaux composés qui tous présentent un effet antiépileptique diminué, pour une toxicité aiguë diminuée également d'autant. On sait encore peu de chose sur la toxicologie chronique de ces nouveaux composés en clinique.



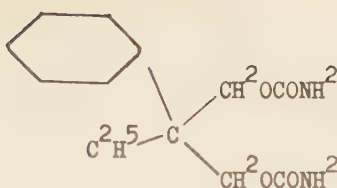
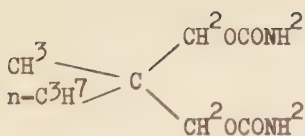
Par contre, l'action déprimante sur les centres du sommeil subsiste, ce qui fait de ces substances avant tout des hypnotiques et sédatifs doux. Ils sont proches de la mysoline au point de vue structural. Dans les analogues non-azotés, des dioxanes-one ont été synthétisées. La plus active est encore la phényl-éthyl-dioxane-dione (17)



mais l'action sédatrice, qui subsiste ici, est encore affaiblie et de durée très courte, plus faible même que celle

e) des carbamates

dont les deux suivants sont les plus actifs:

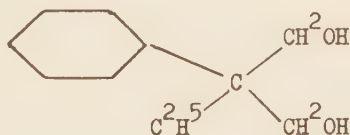
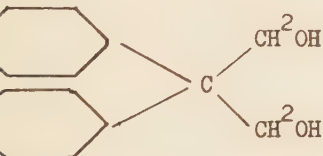


Méprobamate (17)

Le premier de ces corps jouit actuellement d'une vogue considérable comme neuro-relax. Il agit à des doses assez fortes et son activité antiépileptique est faible et de courte durée. Nous avons montré récemment que son action relax peut être potentialisée fortement par association avec de petites doses de phénobarbital (18).

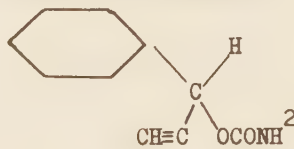
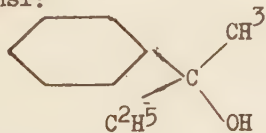
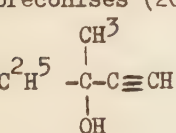
f) Les glycols

contenant les 3 carbones voisins du noyau barbiturique ont encore une action sédatrice. Selon Berger (19) les 2,2-diphényl et 2,2-phényl-éthyle-propanediols sont de bons antiépileptiques à fortes doses, cependant que les dérivés méthylés sont sans action.



g) Les alcools

à simple, double ou triple liaison ont aussi été préconisés (20), ainsi:



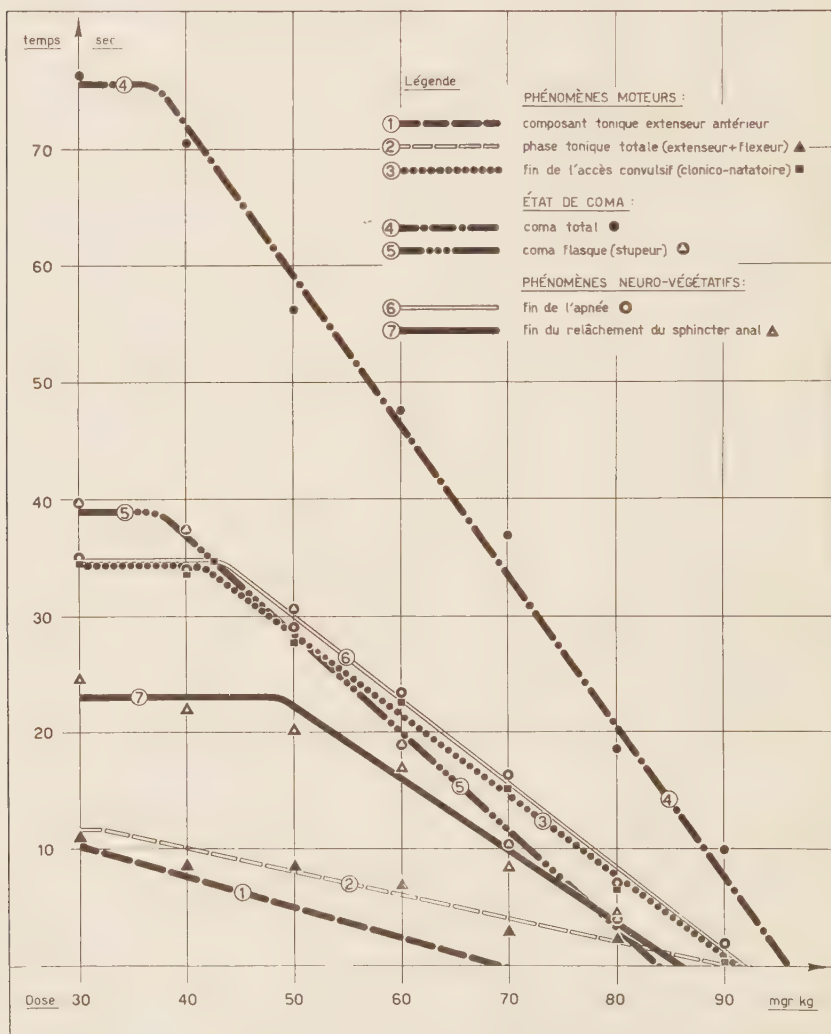
Ces deux derniers ayant un indice thérapeutique voisin de celui du phénobarbital, mais à des doses 10 fois supérieures, ce qui n'autorise guère leur utilisation en clinique.

a) Parmi les uréides

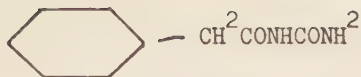
à chaîne ouverte, la phénylacétylurée (phénacémide) (21) est un puissant antiépileptique, mais il présente des dangers

d'agranulocytose. Nous avons préconisé la phényléthylacétylurée (phénéturide) qui s'est révélée à l'usage un bon antiépileptique, non dormitif et dépourvu de troubles toxiques sur le foie et le sang (11).

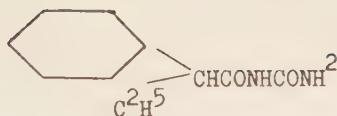
Fig. 4



Action de la phényléthylacétylurée sur l'électrocrise-seuil
 En abscisse: les doses, en mg/kg
 En ordonnée: le temps, en secondes



phénacétamide

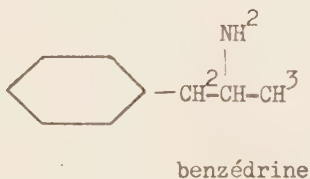
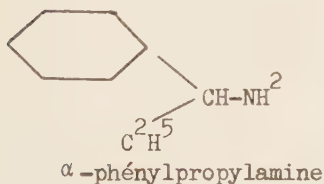


phénéturide

C'est la substance dont l'effet qualitatif se rapproche le plus de celui du phénobarbital. Elle agit en effet sur toutes les phases de l'accès épileptique électrique, et plus particulièrement sur la phase clonique. De plus, elle n'est pas somnifère et, comme nous le montrerons plus loin, l'un des isomères optiques est même un psychotonique, ce qui ouvre de nouvelles perspectives dans la thérapie de l'épilepsie.

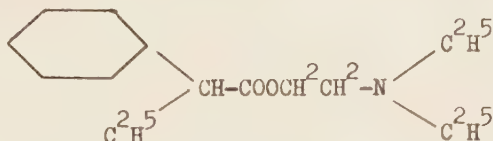
i) Les amines

La suppression du CO voisin du carbone tétrasubstitué produit en général la disparition de l'activité antiépileptique, ainsi l' α -phényl-propylamine et ses analogues, sont des excitants du système nerveux, analogues dans leurs effets qualitatifs à la benzédrine ou à la caféine (22).



j) Les esters

de l'acide phényléthylacétique et des amino-alcools conduisent à une nouvelle réduction des propriétés sédatives. Ce ne sont plus des anticonvulsivants, mais des antispasmodiques, anticholinergiques et antihistaminiques. Le plus puissant est la phénéthylamine (23):



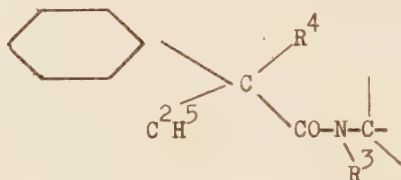
k) Enfin nous avons parlé ci-dessus de l'acide et de l'amide phényléthylacétique qui sont des hypocholestérolémiants et des chologues (2).

CHAPITRE 2e: Synthèses effectuées par nous

Nos recherches ont porté sur des modifications structurales dans plusieurs de ces groupes et ont confirmé les modifications connues des propriétés physiologiques correspondantes.

1) Nitriles et divers

En rapport avec la structure générale II:

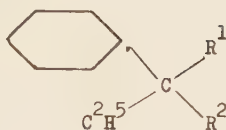


nous avons préparé des substances à chaînes de plus en plus courtes, qui presque toutes se sont révélées sans activité antiépileptique ou même sédative.

Les substances de ce premier tableau ont surtout été utilisées comme matières premières pour les dérivés suivants.

Certaines présentent une activité biologique. Les amides (I, II) sont des sédatifs et des dormitifs. Chapmann et al (25) ont essayé l'effet biologique de 21 amides dérivées de l'acétamide. L'activité la plus grande a été obtenue pour la première substance de notre tableau 1' (α -phényl- α , α -diéthylacétamide). Par contre, l' α -phényl- α -éthylacétamide est un peu moins sédative, mais présente, selon Cottet (2) une forte action anticholestérolémiant.

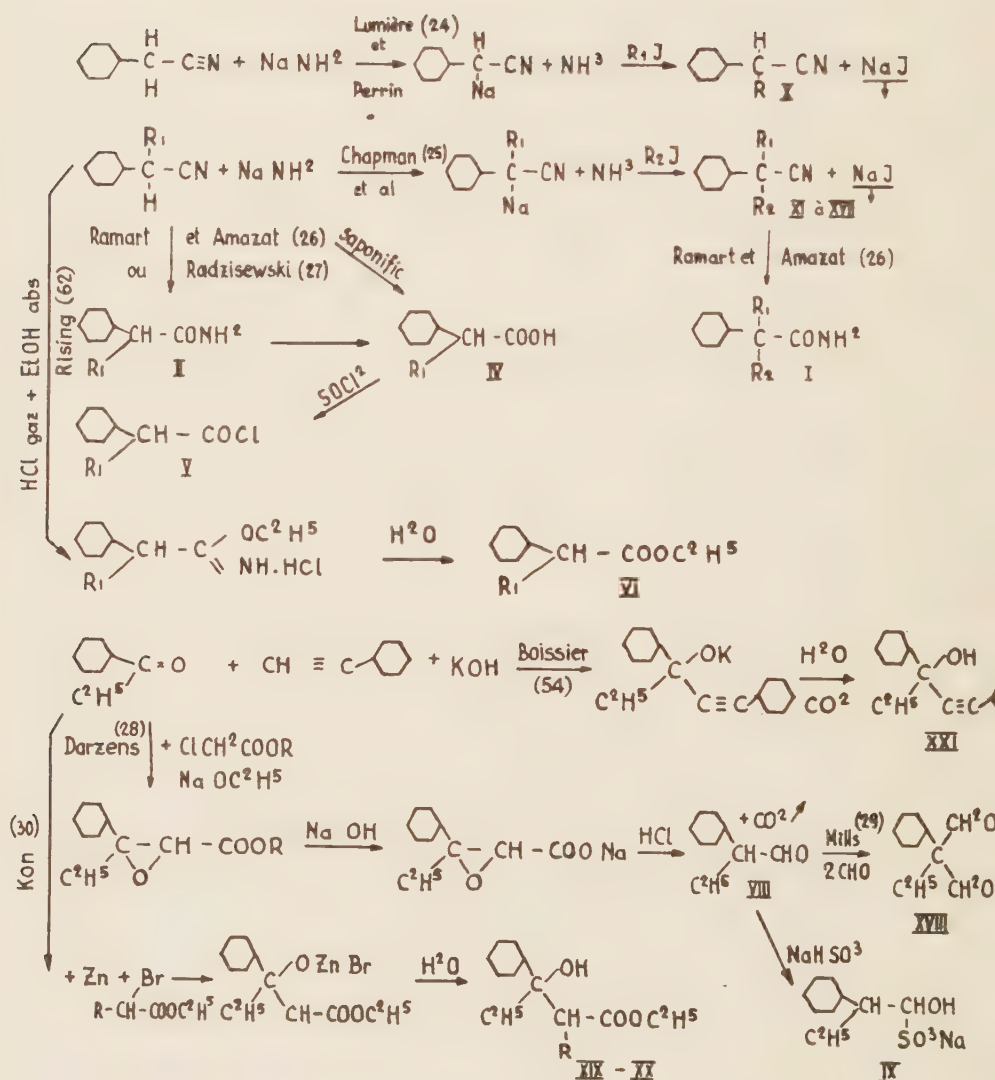
TABLEAU 1



Nos des substances	R ¹	R ²	P.F.	P.E.	Rende- ment
I	-C ² H ⁵	-CONH ²	54-56°	136°/0,5 mm	98%
II	-H	-CONH ²	83°		88%
III	-H	-CONH ²	78-80°		30%
IV	-H	-COOH	41°	146°/20 mm	90%
V	-H	-COCl		98°/15 mm	90%
VI	-H	-COOC ² H ⁵		238°	39%
VII	-Br	-COBr		143°/20 mm	70%
VIII	-H	-CHO		102°/15 mm	50%
IX	-H	-CH(OH) SO ₃ Na	250°		
X	-H	-CN		236°-7°	69%
XI	-CH ³	-CN		144-46°/10 mm	76%
XII	-C ² H ⁵	-CN		129-30°/12 mm	55%
XIII	-C ³ H ⁷ _n	-CN		174°/20 mm	74%
XIV	-C ³ H ⁷ _{iso}	-CN		180°/20 mm	66%
XV	-C ⁴ H ⁹ _n	-CN		175-8°/20 mm	60%
XVI	-C ⁴ H ⁹ _{iso}	-CN		180°/20 mm	30%
XVII	-C ² H ⁴ (allyl)	-CN		112-8°/1 mm	75%
XVIII	-CH ² OH	-CH ² OH	85°	220°/15 mm	45%
XIX	-OH	-CH(CH ₃)-COOC ² H ⁵		132-6°/15 mm	85%
XX	-OH	-CH(C ² H ⁵)-COOC ² H ⁵	53-4°	140-5°/15 mm	57%
XXI	-OH	-C≡C- 		195-7°/10 mm	30%

Les synthèses ont été effectuées suivant le schéma suivant:

Schéma 1 :



Les principales méthodes utilisées pour ces synthèses ont été les suivantes:

1.- Méthode de Lumière et Perrin (24) (voir 2e partie p. 52)

Le benzonitrile dans l'éther anhydre réagit facilement avec l'amidure de sodium pour donner un sel sodique avec dégagement de gaz ammoniac. Le sel sodique obtenu, traité par un halogénure d'alcoyle, conduit à un α -alcoyle-benzonitrile qu'on sépare et purifie par distillations fractionnées dans le vide.

2.- Méthode de Radziszewski (27) (voir 2e partie p. 52)

Les nitriles réagissent dans l'alcool avec l'eau oxygénée à 30% sous bonne agitation au bain-marie, aux températures inférieures à 100°, en présence de traces d'alcalis comme catalyseurs, pour donner des amides. L'avantage de ce procédé est de donner par refroidissement des cristaux d'amides presque pures, mais les rendements sont médiocres.

3.- Méthode de Ramart et Amazat (26) (voir 2e partie p. 52)

De meilleurs rendements sont obtenus en chauffant les nitriles avec 10 parties d'acide sulfurique à 85% au bain-marie durant 6 heures. On verse ensuite le produit dans l'eau et extrait l'amide à l'éther, d'où on la purifie par les moyens habituels.

4.- Méthode de Rising (27 bis) (voir 2e partie p. 53)

Le nitrile est transformé en solution alcoolique par le gaz chlorhydrique en chlorhydrate d'imino-éther, qui est hydrolysé par l'eau durant 1 heure au bain-marie en ester correspondant à l'alcool solvant. La séparation de l'ester et du nitrile résiduel se fait à la colonne à fractionner; elle est souvent difficile du fait des points d'ébullition très voisins.

5.- Méthode de Boissier (54) (voir 2e partie p. 53)

Dans un mélange glacé de propiophénone et de phénylacétylène on introduit par portions KOH en poudre. La condensation effectuée par un long séjour au froid, on reprend par l'éther, d'où on précipite par un courant de CO² le bicarbonate de potassium. Après filtration, la solution résiduelle est rectifiée sous vide.

6.- Méthode de Darzens (28) (voir 2e partie p. 54)

La propiophénone réagit avec les esters halogénés en présence d'éthylate de sodium à basse température. La réaction est assez longue, elle est terminée au bain-marie. Après acidification du mélange avec l'acide acétique dilué, on extrait par l'éther et

fractionne. Les esters glycidiques sont fournis avec des rendements de 50 % environ.

Les esters saponifiés par la soude caustique conduisent aux acides glycidiques instables, qui, par perte de CO^2 donnent l'aldéhyde α -phényl- α -éthylacétique avec un rendement d'environ 50 %.

7.- Méthode de Mills (29) (voir 2e partie p. 54)

L'aldéhyde précédente conduit au glycol correspondant par addition de formaldéhyde à 40% en milieu alcalin. L'aldéhyde en excès est éliminée par entraînement à la vapeur d'eau et le glycol extrait par le benzène est distillé sous vide.

8.- Méthode de Kon et Nargund (30) (voir 2e partie p. 55)

Une cétone et un ester halogéné sont dissous dans du benzène sec et introduits sur du zinc activé (méthode de Reformatski). Après amorçage avec un peu du mélange tiédi, la réaction se poursuit d'elle-même par l'adjonction du reste. A la fin, on ajoute glace et acide sulfurique, sépare la couche benzénique, qui, après divers lavages est séchée et distillée. Les rendements s'élèvent à 80%.

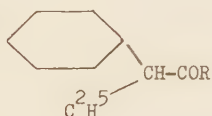
* * *

2) Esters

Plus près du cadre de la formule générale II, nous avons ensuite préparé les esters de l'acide phényléthylacétique du tableau 2 correspondant à des antispasmodiques, et en particulier les dérivés de la pipérazine, dont le no. XXXIII (Tableau 3) s'est révélé le représentant le plus actif.

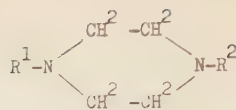
Dans les tableaux qui suivent sont indiquées parfois les actions pharmacologiques des substances. Les divers tests effectués sont désignés par des lettres et sont décrits à la page 46 de ce travail. L'indication + marque une action légère, ++ une action nette, +++ une forte activité au test envisagé. Pour la toxicité (g) l'indication DL signifie la létalité minimum sur la souris, l'indication DL50 la mortalité 50%, etc. s.c. signifie: par voie sous-cutanée, i.v.: par voie intraveineuse et p.o.: par la bouche (per os).

TABLEAU 2



os des substances	R	P.F.	P.E.	Rendt.	Tests bio- logiques
XXII	$\begin{array}{c} \text{CH}^2\text{CH}^2 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{CH}^2\text{CH}^2 \end{array}$ $-\text{OCH}^2\text{CH}^2\text{N}$	86°			f1)++ 2)++ g)+500
XXIII	$\begin{array}{c} \text{CH}^3\text{CHO}-\text{CH}^2\text{CH}^2\text{CHO}-\text{CH}^3 \\ \quad \\ \text{CH}^2\text{CH}^2 \end{array}$	45°		26%	
XXIV	$-\text{OCH}^2\text{CH}^2-\text{CN}$		185-95°/15mm	70%	
XXV	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{OC}^2\text{H}^5 \end{array}$ $-\text{OCH}^2\text{CH}^2\text{C}$. HCl	98°		57%	
XXVI	$\begin{array}{c} \text{N-CH}^2 \\ \parallel \\ \text{C} \\ \\ \text{NH-CH}^2 \end{array}$ $-\text{OCH}^2\text{CH}^2-\text{C}$. HCl	140°		75%	f1)+ 2)+ 3)++ g)50 s.c.

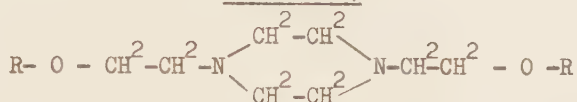
TABLEAU 3



Nos des subst.		P.F.	P.E.	Rendt.	Tests biologiques
XXVII	$\text{R}_1^1: \text{H}$ $\text{R}_2^2: -\text{CH}^2\text{CH}^2\text{OH}$		111-20° / 15 mm	42%	
XXVIII	$\text{R}_1^1: -\text{CH}^2\text{CH}^2\text{OH}$ $\text{R}_2^2: -\text{CH}^2\text{CH}^2\text{OH}$	134°	180°/10mm	80%	
XXIX	$\text{R}_1^1: -\text{CH}^2\text{CH}^2\text{OH}$ $\text{R}_2^2: -\text{CH}^2\text{CH}^2\text{OH}$	134-5°		41%	
XXX	$\text{R}_1^1: -\text{C}^6\text{H}_5\text{COO}-$ $\text{R}_2^2: -\text{CH}^2\text{CH}^2\text{OH}$		160-70° / 10 mm	75%	
XXXI	$\text{R}_1^1: \text{C}_6\text{H}_5\text{CHCOOCH}^2\text{CH}^2-$ C_2H_5	(+HCl) 215°	184-7° / 0,5 mm	50%	f2)++ g) 1000 p.o.
XXXII	$\text{R}_1^1: \text{C}_6\text{H}_5\text{CHCO}-$ C_2H_5 $\text{R}_2^2: -\text{COOC}^2\text{H}_5$	238-9°		75%	a) o
XXXIII	$\text{R}_1^1: \text{C}_6\text{H}_5\text{CHCOOCH}^2\text{CH}^2-$ C_2H_5 $\text{R}_2^2: -\text{CH}^2\text{CH}^2\text{OH}+\text{HCl}$	(+2HCl) 223°		60%	a) o c) o e) o f1)+++ 2)+++ 3)+++ g) DL ₅₀ 1100
XXXIV	$\text{R}_1^1: \text{C}_6\text{H}_5\text{CHCOOCH}^2\text{CH}^2-$ C_2H_5 $\text{R}_2^2: -\text{CH}^2\text{CH}^2\text{OCO}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ C_2H_5	(+2HCl) 250°		95%	f1)+ 2)+ 3)+
XXXV	$\text{R}_1^1: \text{C}_6\text{H}_5\text{CHCOOCH}^2\text{CH}^2-$ CH_3 $\text{R}_2^2: -\text{CH}^2\text{CH}^2\text{OCO}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ CH_3	(+2HCl) 210°		48%	f1)+ 2)+ 3)++
XXXVI	$\text{R}_1^1: \text{C}_6\text{H}_5\text{CHCO}-$ C_2H_5 $\text{R}_2^2: \text{C}_6\text{H}_5\text{CHCO}-$ C_2H_5	173-5°		80%	
XXXVII	$\text{R}_1^1: \text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}^2\text{CH}^2-$ $\text{R}_2^2: \text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}^2\text{CH}^2-$	(+2HCl) 104-5°		91%	
XXXVIII	$\text{R}_1^1: \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}^2\text{COOCH}^2\text{CH}^2-$ $\text{R}_2^2: \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}^2\text{COOCH}^2\text{CH}^2-$	(+2HCl) +250°		62%	f1)+ 2)+ 3)+
XXXIX	$\text{R}_1^1: \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{COOCH}^2\text{CH}^2-$ C_3H_7 $\text{R}_2^2: \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}-\text{COOCH}^2\text{CH}^2-$ C_3H_7	(+2HCl) 221°		60%	f1)++ 2)++ 3)

Cette classe particulière d'esters-aminés a retenu notre attention. Si ces substances se trouvent dépourvues d'effet anticonvulsivant significatif, plusieurs d'entre elles présentent par contre des vertus antispasmodiques importantes. Il est intéressant de noter que dans cette série encore, c'est la substance symétrique portant les deux radicaux α -phénylpropyle qui présente l'action la plus intense, ce que nous mettons en évidence dans le tableau suivant:

TABLEAU 4

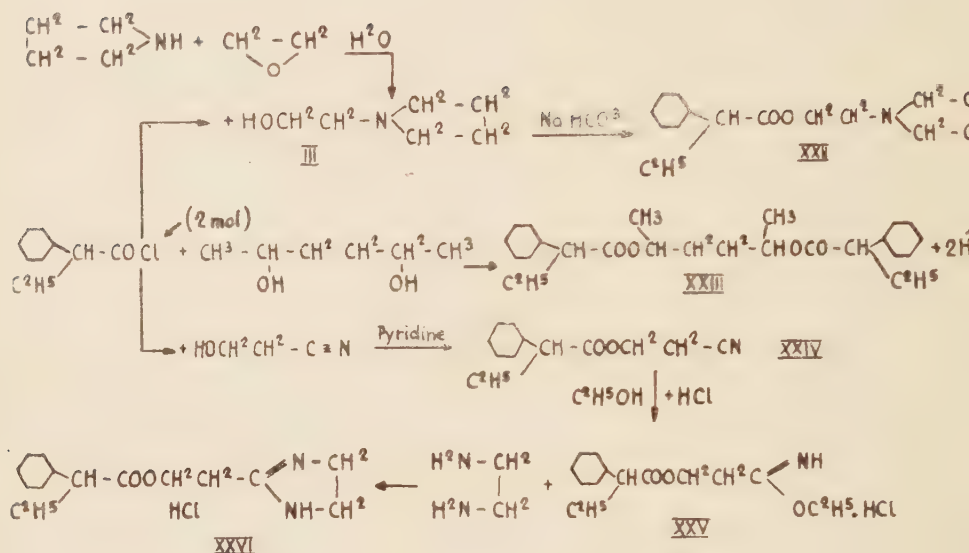


Nos des substances	R	Test f 1)	Test f 2)	Test f 3)
XXXVIII	 — CH ² — CO —	10 ⁻⁵ : 14%	10 ⁻⁵ : 8%	10 ⁻⁵ : 37%
XXXV	 — CH — CO — CH ³	10 ⁻⁵ : 41%	10 ⁻⁵ : 47%	10 ⁻⁵ : 37%
XXXIII	 — CH — CO — C ² H ⁵	10 ⁻⁵ : 100%	2.10 ⁻⁶ : 100%	10 ⁻⁵ : 100%
XXXIX	 — CH — CO — n-C ³ H ⁷	10 ⁻⁵ : 68%	10 ⁻⁵ : 82%	10 ⁻⁵ : 52%
XXXIV	 — CH — CO —	10 ⁻⁵ : 34%	10 ⁻⁵ : 42%	10 ⁻⁵ : 31%
	Tests (voir p. 48)	action anticholinergique	action antihistaminique	action anti-spasmodique

Les autres substances synthétisées n'ont présenté que des actions pharmacologiques mineures ou nulles dans les domaines étudiés.

Le schéma des synthèses du tableau 2 est le suivant:

Schéma 2:



Nous avons mis au point la préparation industrielle du pyrrolidine-éthanol, substance qu'on ne trouve pas dans le commerce.

Pyrrolidine-éthanol (voir 2e partie p. 56)

En milieu méthanolique à -15° , la pyrrolidine est additionnée d'oxyde d'éthylène liquide. Un peu d'eau est nécessaire pour catalyser la réaction qui est très exothermique et nécessite un bon refroidissement. Après un jour, on distille et obtient l'éthanol aminé avec un rendement de 70%.

Esters de l'acide phényléthylacétique (voir 2e partie p. 57)

Ils ont été synthétisés par action du chlorure de

Ester du 2-imidazolidine-éthanol (voir 2e partie p. 58)

Les synthèses du tableau 3 ont été effectuées selon les procédés suivants:



Méthodes de Kitchen (31) et de Fourneau (32) modifiées (voir 2e partie p. 58)

Les mono- et di-éthanolpipérazines sont préparées par ces auteurs par action de l'oxyde d'éthylène gazeux sur la pipérazine hydratée en très grand excès dans le méthanol bouillant. Comme pour le pyrrolidine-éthanol, nous avons travaillé avec l'oxyde d'éthylène pur liquide, vers -15° , en solution méthanolique, avec un plus faible excès de pipérazine. Nous avons atteint un rendement de 42% (Kitchen 25%) pour le monoéthanolpipérazine et appliqué la même méthode (non encore décrite) pour la diéthanolpipérazine avec un rendement de 80%.

Méthode de Moore (34) (voir 2e partie p. 60)

La N-carbétoxy-N'-éthanolpipérazine a été préparée par addition lente de chloroformiate d'éthyle sans solvant au mélange de monoéthanolpipérazine et de bicarbonate de sodium. La réaction est vive. Par distillation, la substance est obtenue avec 75% de rendement.

α -phénylbutyrates (voir 2e partie p.60-62)

Les divers esters ont été obtenus par action du chlorure de l'acide phényléthylacétique sur les mono ou diéthanolpipérazines, généralement en présence de bicarbonate de sodium et en milieu benzénique anhydre. Les bases obtenues sont purifiées par distillation sous vide poussé (pompe à diffusion) et les chlorhydrates précipités des solutions alcooliques chlorhydriques par l'éther.

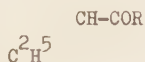
Autres esters de pipérazine-éthanol (voir 2e partie p.62)

En remplaçant le chlorure de l'acide phényl-éthylacétique par les chlorures des acides phényl-, phényl-méthyl., phényl-propyl-, diphényl-, acétiques, nous avons préparé les esters correspondants de diéthanol-pipérazine par la même méthode que ci-dessus.

3) Amides

Dans le cadre de la formule II. nous avons synthétisé les amides suivantes:

TABEAU 5



Nos des substances	R	P.F.	P.E.	Rend.	Tests biologiques
XL	$-\text{NH}^2$	83°		88%	e)++
XLI	$-\text{NHCH}^3$	93°		80%	conv. g) 500
XLII	$-\text{NHC}^2\text{H}^5$	64°		84%	conv. g) 500
XLIII	$-\text{NHCH}^3$ $\quad \quad \quad \text{CH}^3$ $\quad \quad \quad \text{CH}^3$	97°		88%	conv. g) 500
XLIV	$-\text{NHCH}^2$ 	81°		90%	conv. g) 500
XLV	$-\text{N} \begin{array}{l} \text{C}^2\text{H}^5 \\ \text{C}^2\text{H}^5 \end{array}$	$23-24^{\circ}$	$162-5^{\circ}/20\text{mm}$	46%	f1)0 2)0 g) 250
XLVI	$-\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}^2-\text{CH}^2 \\ \text{CH}^2-\text{CH}^2 \end{array} \text{CH}^2$	30°		88%	f1)+ 2)+ conv. g) 250
XLVII	$-\text{NH}-\text{CH}^2\text{CH}^2\text{CH}^2\text{N} \begin{array}{l} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{array} \cdot \text{HCl}$	186°		46%	e)0 f)+ g) 200
XLVIII	$-\text{NH}-\text{CH}^2\text{CH}^2\text{CH}^2\text{N} \begin{array}{l} \text{C}^2\text{H}^5 \\ \text{C}^2\text{H}^5 \end{array} \cdot \text{HCl}$	170°		54%	e)0 g) 150
XLIX	$-\text{NHCH}^2\text{CH}^2\text{OH}$		$152^{\circ}/0,05\text{mm}$	78%	e)+ f2)0 g) 500
L	$-\text{NHCH}^2\text{CH}^2\text{Cl}$		$122-4^{\circ}/0,03\text{mm}$	50%	e)+ g) 750

Nos des substances	R	P.F.	P.E.	Rend.	Tests biologiques
LI	$\text{-NHCH}^2\text{CH}^2\text{NH-}$	121-123°		100%	g) 500
LII	$\begin{array}{c} \text{-NH-CH-CH}^2 \\ \quad \quad \\ \text{COOH} \quad \text{COOH} \end{array}$	163°		30%	
LIII	$\begin{array}{c} \text{-NH-CH-CH}^2 \\ \quad \quad \\ \text{CO} \quad \quad \text{CO} \\ \quad \quad \text{NH} \end{array}$	166°		17%	e)+ g)500
LIV		48°		75%	a)0 b)+ c)+ e)0 f1)++ f2) ++ g) 1000
LV	-NHCONH^2	147-8°		75%	a)+++ b)+++ c)+++ f1)+ f2)+ f3)+ g) 600

Ces amides ont été sommairement étudiées biologiquement. La substitution de un ou de deux atomes d'hydrogène du groupe NH^2 entraîne la diminution des vertus sédatives et l'apparition de propriétés convulsivantes, ce qui donne une toxicité accrue. Cette toxicité est maximum pour la α -diéthylaminopropylamide de l'acide phényléthyl-acétique (XLVIII).

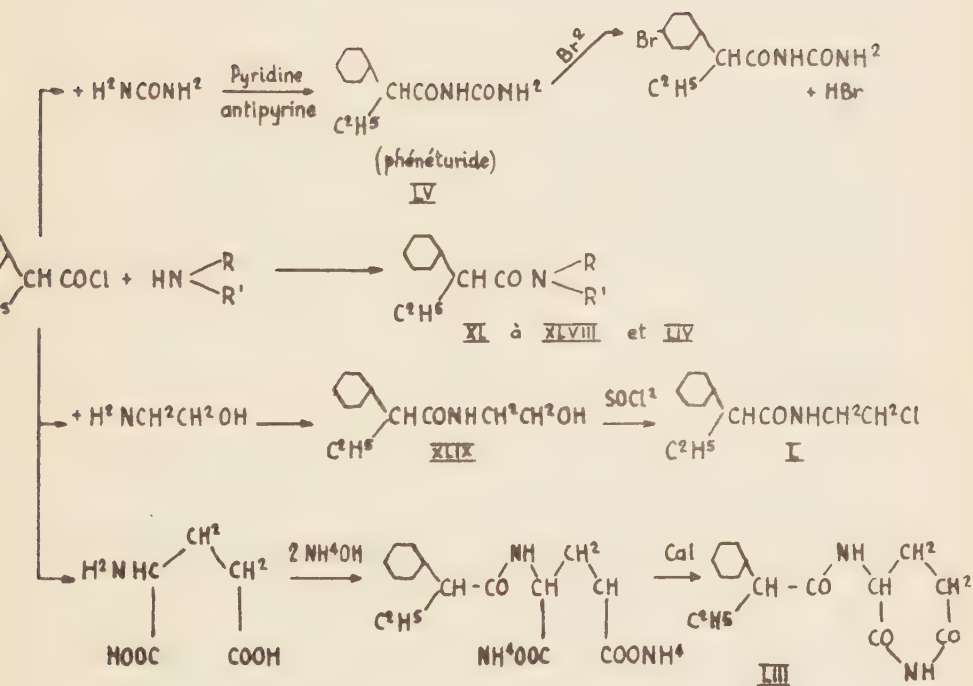
Quelques vertus antispasmodiques ont été trouvées pour le dérivé de la phénothiazine, mais elles proviennent essentiellement de ce noyau (LIV).

Si on introduit le radical uréide, les vertus sédatives sont considérablement renforcées, ce qui montre bien que la présence du 2e groupe -CO- est très favorable. Dans le dérivé glutamique (LIII) ce groupe -CO- est précédé d'un -CHR ce qui diminue

Portement l'activité sédatrice.

Les synthèses du tableau 5 sont résumées dans le schéma ci-dessous:

Schéma 5



Amides N-substituées (voir 2e partie p.63-66)

Ces amides ont été préparées par la méthode connue en faisant réagir en milieu benzénique le chlorure d'acide sur l'amine. L'accepteur d'HCl peut être l'amine elle-même qui précipite alors sous forme de chlorhydrate qu'on élimine par filtration. Nous avons aussi utilisé une suspension de bicarbonate de sodium sous bonne agitation.

Dans le cadre particulier de l'amide dérivée de la phénothiazine (LIV) il se produit un dégagement de HCl, le chlorhydrate de cette amine étant instable, et l'amide est obtenue avec les proportions équimoléculaires.

Dérivé de la glutaminide (LIII) (voir p. 67)

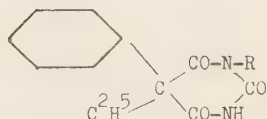
Le chlorure d'acide en solution étherée réagit d'abord avec une solution glacée du sel sodique de l'acide glutamique sous bonne agitation. On élimine ensuite la couche étherée, acidifie pour libérer la diacide-amide qui est recristallisée dans l'alcool dilué. On fait ensuite le sel d'ammonium sec qui perd de l'ammoniac à 130°, et laisse l'imide qu'on recristallise dans l'alcool dilué.

4) Dérivés du phénobarbital

Le phénobarbital demeurant le plus efficace des antiépileptiques, nous avons cherché à obtenir des N-dérivés stables, dans l'espoir d'arriver à des substances antiépileptiques et non-dormitives meilleures que le prominal (ou N-méthyl-phénobarbital). Les composés préparés sont indiqués dans le tableau 6,

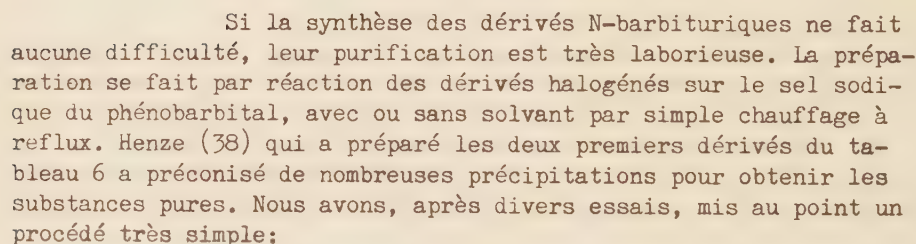
Comme nous l'espérons, ces substances sont toutes fortement actives comme anticonvulsivants. Ce qui les caractérise particulièrement, c'est une faible toxicité. Elles sont toutes 3 à 5 fois moins toxiques que le phénobarbital. Certains dérivés sont seulement deux fois moins actifs que le phénobarbital à l'électrochoc, et aussi actifs que celui-ci au test coraminique chez le cobaye. L'indice thérapeutique est donc favorable, particulièrement pour les N-méthoxy- et N-éthoxy-propanol-barbituriques. L'introduction du noyau benzénique dans la chaîne n'est pas favorable, non plus que l'introduction d'une chaîne aminée qui amène de nouvelles propriétés antispasmodiques, et annule l'action somnifère ou anticonvulsivante.

TABLEAU 6



s des bst.	R	P.F.	P.E.		Tests biologiques
I	$-\text{CH}^2-\text{CHOH}-\text{CH}^2\text{OH}$	98°	$200^\circ / 0,05 \text{ mm}$	93%	a)++ b)++ e)++ g) 500
II	$-\text{CH}^2\text{CH}^2\text{OH}$	145°		93%	a)+ b)++ c)++ e)+ g) 500
III	$-\text{CH}^2\text{CHOH}-\text{CH}^3$	188°		92%	a)+ b)++
K	$-\text{CH}^2\text{CH}^2\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{CH}^3 \\ \text{CH}^3 \end{smallmatrix} \cdot \text{HCl}$	$253-4^\circ$		70%	e)+ f1)+ g) 1000
	$-\text{CH}^2\text{CH}^2\text{N} < \begin{smallmatrix} \text{C}^2\text{H}^5 \\ \text{C}^2\text{H}^5 \end{smallmatrix} \cdot \text{HCl}$	$251-2^\circ$		70%	a)o b)o c)(+) e)o f1)+++ 2)++ g) 400
I	$-\text{CH}^2\text{CHOH}-\text{CH}^2\text{OCH}^3$	37°	$205-10^\circ / 0,05 \text{ mm}$	93%	a)++ c)+++ 2)+ f2)+ g) 500
II	$-\text{CH}^2\text{CHOH}-\text{CH}^2\text{OC}^2\text{H}^5$		$196-202^\circ / 0,05 \text{ mm}$	72%	a)+ b)++ c)+++ e)+ g) 1000
III	$-\text{CH}^2\text{CHOH}-\text{CH}^2\text{O}-\text{C}^3\text{H}^7(\text{n})$		$198-200^\circ / 0,03 \text{ mm}$	60%	a)++ c)++ e)(+) f2)+ g) 1000
IV	$-\text{CH}^2\text{CHOH}-\text{CH}^2\text{O}-\text{C}^3\text{H}^7(\text{iso})$		$190^\circ / 0,03 \text{ mm}$	60%	a)++ c)++ e)+ g) 1000
V	$-\text{CH}^2\text{CHOH}-\text{CH}^2\text{O}-\text{C}^4\text{H}^9(\text{n})$		$203^\circ / 0,05 \text{ mm}$	84%	a)+ c)+ e)(+) g) 1000
VI	$-\text{CH}^2\text{CHOH}-\text{CHO}-\text{CH}^2\text{C}^-\text{CH}$		$208^\circ / 0,05 \text{ mm}$	65%	a)++ b)++ c)++ e)+ g) 1125
VII	$-\text{CH}^2\text{CHOH}-\text{CH}^2\text{OCH}^2\text{CH}^2\text{OC}^2\text{H}^5$		$210^\circ / 0,1 \text{ mm}$	75%	a)++ b)++ c)++ e)+ g) 1000
VIII	$-\text{CH}^2\text{CHOHCH}^2\text{O}-\text{CH}^2-$ 		$220^\circ / 0,05 \text{ mm}$	40%	a)+ b)+ c)+
IX	$-\text{CH}^2\text{CHOHCH}^2\text{O}-$ 	63°		75%	a)+
X	$-\text{CH}^2\text{CH}^2\text{O}-\text{CH}^2\text{CH}^3$	156°		70%	a)+

Schéma 6 :



32

mais qui mis en poudre, s'agglomèrent rapidement en une masse résineuse.

Pour les préparer, il nous a fallu synthétiser des alcools halogénés selon la méthode indiquée par Fourneau (36) et Ribas selon le tableau 7:

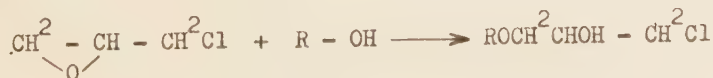
TABLEAU 7



Nos des subst.	R	P.E.	Rendement
LXXI	$-\text{CH}^3$	68-70°/15 mm	70%
LXXII	$-\text{C}^2\text{H}^5$	80/15 mm	72%
LXXIII	$-\text{C}^3\text{H}^7\text{n}$	78-80°/10 mm	59%
LXXIV	$-\text{C}^3\text{H}^7\text{iso}$	69-72°/10 mm	57%
LXXV	$-\text{C}^4\text{H}^9\text{n}$	93-95°/10 mm	64%
LXXVI	$-\text{C}^4\text{H}^9\text{iso}$	80/82°/10 mm	56%
LXXVII	$-\text{CH}^2\text{C}\equiv\text{CH}$	101-3°/8 mm	54%
LXXVIII	$-\text{CH}^2\text{CH}^2\text{OC}^2\text{H}^5$	125-35°/15 mm	60%
LXXIX	$-\text{CH}^2 - $ 	105-7°/0,5 mm	30%
LXXX	$- $ 	140-45°/10 mm	32%
LXXXI		112-14°/0,5 mm	35%

Méthode de Fourneau et Ribas (36):

Schéma 7:



On prend environ deux molécules d'alcool et une molécule d'épichlorhydrine qu'on mélange à froid. On verse goutte à goutte environ 5 cc d'acide sulfurique concentré par mole. Le

catalyseur produit une vive réaction et un fort échauffement qui va parfois jusqu'à l'ébullition de l'alcool. Avec l'alcool propargylique, il faut faire attention au noircissement lors de l'échauffement et travailler à basse température. Les temps de réaction sont très variables suivant les alcools. Les rendements sont supérieurs à 50% pour les alcools aliphatiques, inférieurs à 50% pour les alcools aromatiques.

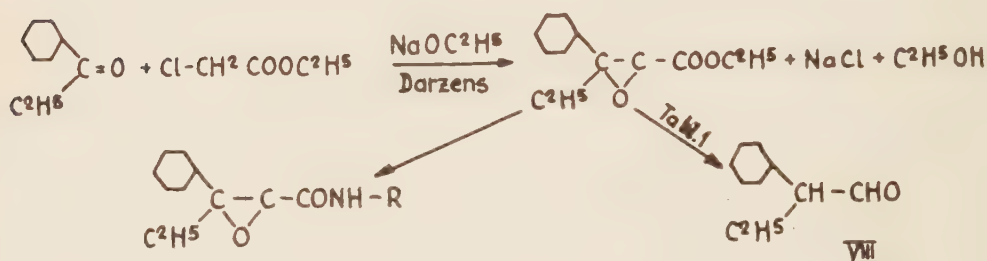
Les substances pures sont obtenues, après neutralisation de l'acide sulfurique par BaCO₃, par distillation directe du mélange réactionnel.

Elles n'ont pas été étudiées quant à leurs propriétés pharmacologiques.

5) Divers

Quelques dérivés glycidiques ont été synthétisés selon le schéma 4.

Schéma 4 :



<u>Substances:</u>		PF	P.E.	Rendt.
LXXXII	-OC ² H ⁵		138-42°/20 mm	50%
LXXXIII	-NH ²	90°		60%
LXXXIV	-NH-C ⁶ H ¹¹ (cyclohexyl)	182°		35%
LXXXV	-NH-CH ² -C ⁶ H ⁵	96°		50%

Les substances nos. LXXXIII à LXXXIV ont été obtenues par contact prolongé de l'ester glycidique préparé selon

Darzens (28) (voir Tableau 1, méthode 6) avec les amines à froid. Le contact doit durer de un à deux mois pour obtenir un rendement appréciable en amides. Les substances sont recristallisées dans l'eau ou l'alcool dilué.

Nous avons encore préparé quelques dérivés de l'alcool α -phénylpropylique (phényléthylcarbinol) et des composés phénylcrotoniques suivant les schémas suivants:

Schéma 8 :

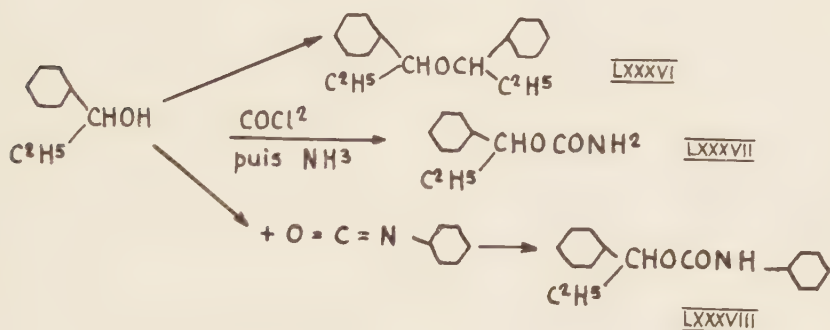
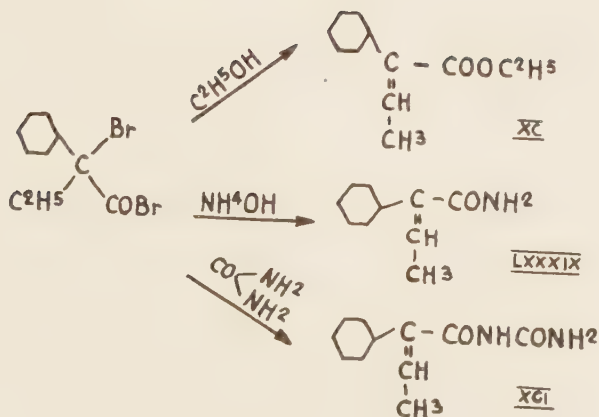
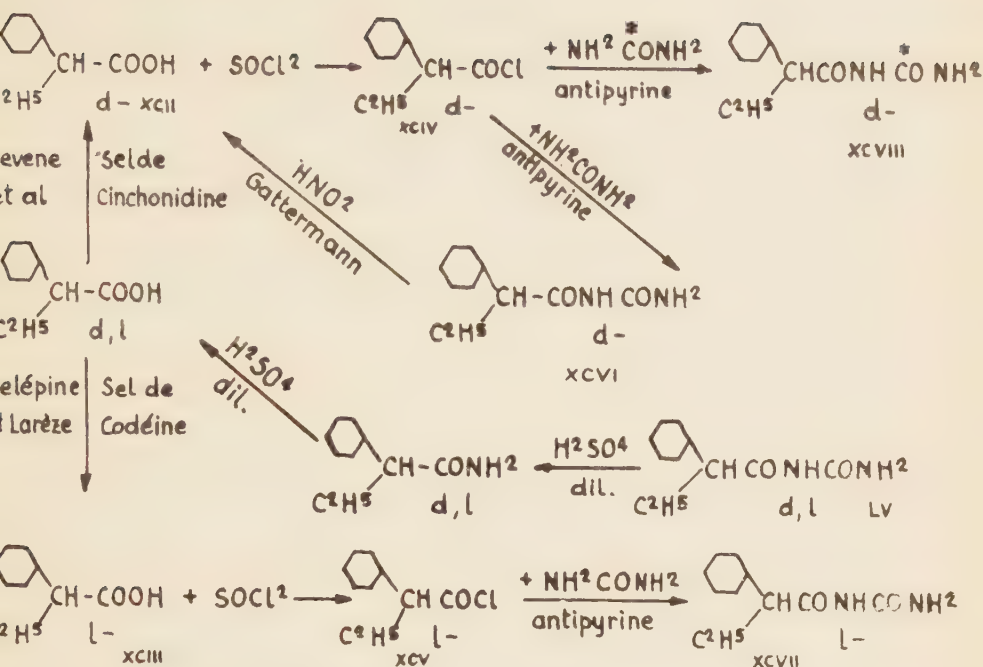


Schéma 9 :





C radioactif

Deux écoles ont effectué la séparation des isomères optiques de l'acide α -phényl- α -éthylacétique: l'une américaine (Levene et al (41, 42), Institut Rockefeller New-York), l'autre française (Delépine et al (43, 44) au Collège de France). Les résultats ne sont pas exactement concordants. Nous avons obtenu des pouvoirs rotatoires, coïncidant avec ceux donnés par l'école parisienne, qui sont nettement plus élevés que ceux des américains.

Le sel de conchonidine (voir 2e partie p.83) nous a permis de mettre au point un procédé industriel de préparation de l'acide dextrogyre pur de $[\alpha]_D^{20} = +96,5^\circ$. A l'aide de 6 recrystallisations dans des quantités variables d'alcool à 50% en poids

on obtient 30% de sel dextrogyre.

A partir des eaux-mères, nous avons obtenu plus difficilement le sel lévogyre (voir 2e partie p.85) pur par cristallisations du sel de conchonidine. Il se produit en effet une syncristallisation, signalée par Delépine, qui bloque le dédoublement vers $[\alpha]_D = -75^\circ$. En modifiant la composition du solvant, nous avons cependant pu franchir cette barrière. Il est plus aisé d'obtenir l'acide lévogyre pur d' $[\alpha]_D = -96^\circ$ par 5 recristallisations de son sel de codéine dans l'eau. Le rendement, malheureusement, est mauvais, et la cristallisation très lente.

Les acides optiquement actifs nous ont permis de préparer les chlorures par réaction avec le chlorure de thionyle et d'en déterminer les $[\alpha]_D = +108^\circ$ et -107° dans le benzène (p.87 et 88). Levene avait préparé le d-chlorure en 1930 (42) d' $[\alpha]_D^{25} = +89^\circ$ dans l'éther.

La réaction des chlorures d'acides avec l'urée nous a conduit à la synthèse des d- et l- phénéturides (α -phényl- α -éthyl-acétylurée). Cette préparation a été mise au point pour obtenir avec un bon rendement une substance presque immédiatement pure, en vue de la préparation du d-phénéturide radioactif. Les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant l'antipyrine comme accepteur d'HCl et en travaillant sans solvant (p.88)

Le point de fusion du d-phénéturide obtenu a été de $168-169^\circ$ (d,l-phénéturide: P.F. = $148-149^\circ$) et son pouvoir rotatoire dans l'alcool éthylique absolu de $[\alpha]_D^{17} = +54^\circ$. Le point de fusion du l-phénéturide est de $162-163^\circ$ et le pouvoir rotatoire dans l'éthanol absolu de $[\alpha]_D^{30} = -51,6^\circ$.

Nous avons fait une étude de la racémisation de l'acide d- qui est très difficile, et de l'uréide qui lui se racémise rapidement en milieu alcalin. D'autre part, nous avons établi qu'aucune racémisation ne se produit lors de la synthèse. Pour ce faire, nous avons pratiqué la dégradation de l'uréide selon BILTZ (35) en amide et en acide par l'acide nitreux. Parti du d-phénéturide d' $[\alpha]_D = +54^\circ$, nous avons bien obtenu l'acide dextrogyre d' $[\alpha]_D^{22} = +95^\circ$.

La synthèse des deux isomères optiques d- et l-phénéturide, nous a permis d'en effectuer l'étude biologique.

L'action antiépileptique des deux composés est du même ordre de grandeur; elle se rapproche qualitativement des effets du phénobarbital. Les deux substances influencent les diverses phases de l'accès convulsif électrique, selon les deux figures suivantes qui résument statistiquement notre travail:

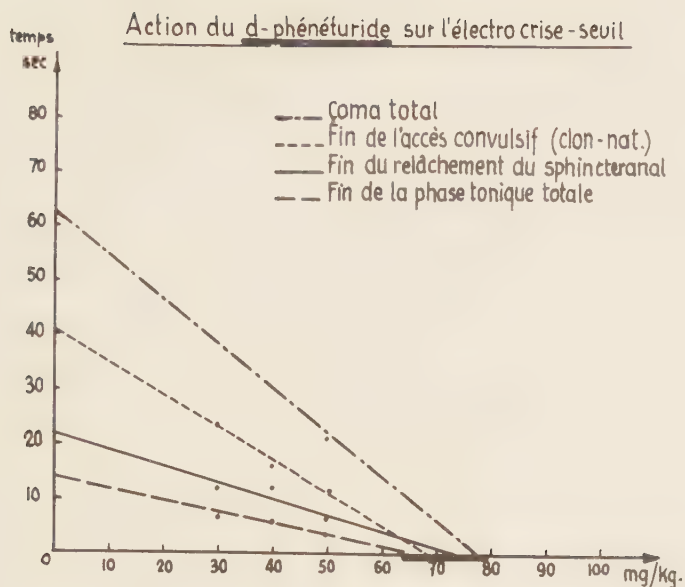


Fig. 6

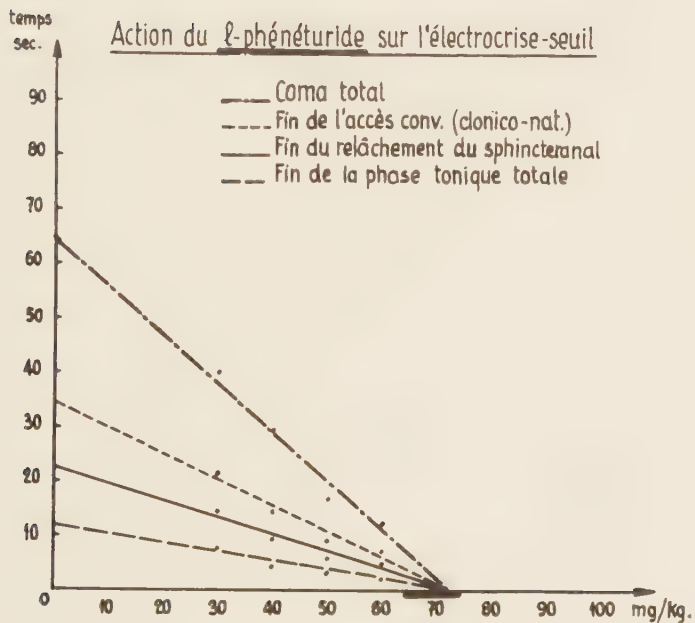


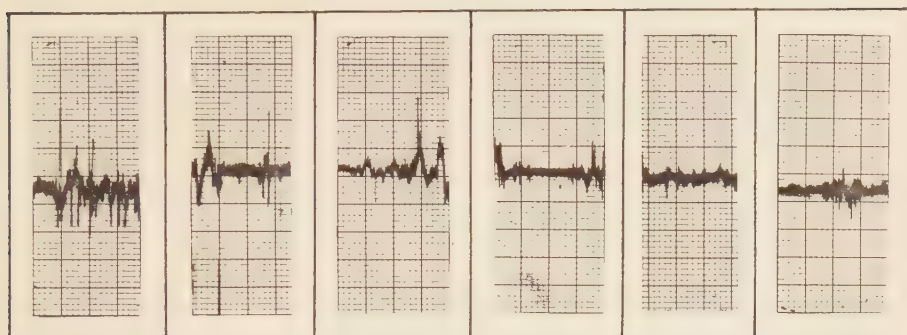
Fig. 7

L'action du d-phénéturide se rapproche beaucoup de celle du phénobarbital pour des doses environ 2 fois plus élevées, mais pour une toxicité 6 fois moins grande.

Nous avons mis en évidence cependant une action nouvelle du dextro-phénéturide. Au lieu d'être une substance sédative, comme le phénobarbital ou le levo-phénéturide, on constate des propriétés excitantes, intenses si on administre de fortes doses du médicament. Pour mettre cette action graphiquement en évidence, nous avons établi un test au motographe enregistreur sur la souris, en adaptation du test de la trémorine, publié par Frommel et Fleury (45) pour l'étude des antiparkinsonniens (voir techniques expérimentales p. 46).

L'effet excitant du d-phénéturide et l'effet sédatif du l-phénéturide apparaissent très nettement sur les enregistrements de la page suivante:

Fig. 10. Témoins. Animaux normaux (sans substance)



1 h.

1½ h.

2 h.

5 h.

6 h.

7 r.

Fig. 8. D-phénéturide: 250 mg/kg. Animaux excités.

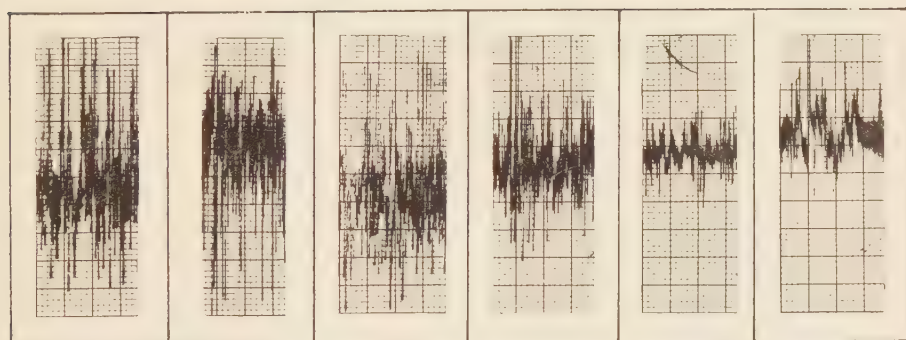
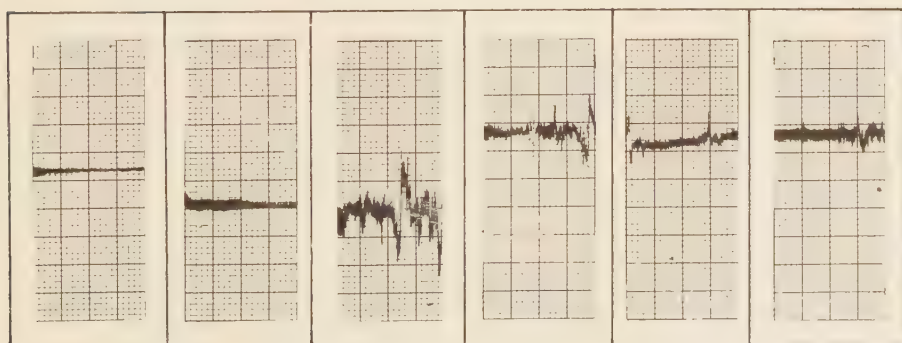
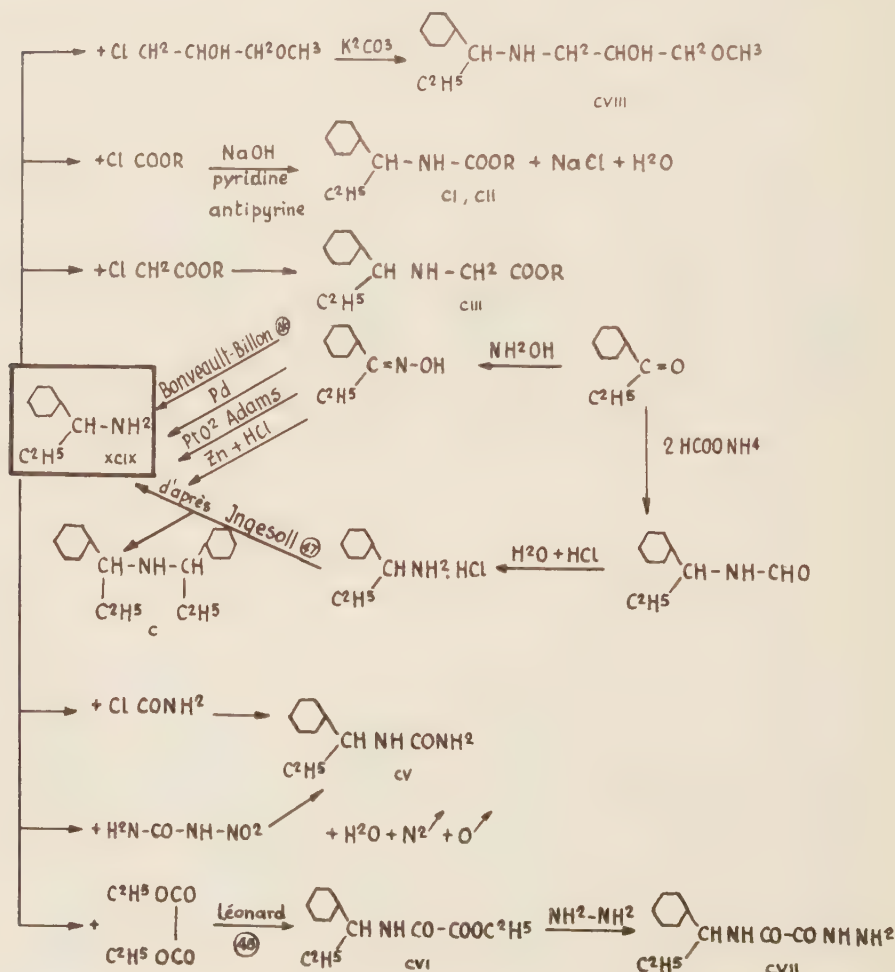


Fig. 9. L-phénéturide: 250 mg/kg. Animaux dorment.



Si l'activité antiépileptique des deux isomères est sensiblement du même ordre, par contre l'isomère dextrogyre est totalement dépourvu d'effets sédatifs sur les centres du sommeil. L'isomère lévogyre est un sédatif des centres du sommeil, tandis que l'isomère dextrogyre en est un excitant, se rapprochant ainsi de l' α -phényl-propylamine, dont nous avons préparé les dérivés du tableau 8, selon le schéma suivant:

Schéma 11 :



L' α -phénylpropylamine peut être préparée par diverses méthodes à partir de la propiophénone. Si la méthode de réduction de l'oxime selon Bouveault (46) par le sodium et l'alcool conduit à l'amine avec un bon rendement, elle nécessite d'énormes quantités de sodium ce qui est délicat pour une synthèse industrielle. Nous avons pu diminuer de moitié la quantité de sodium indiquée par Billon, sans abaisser le rendement (v. p.78).

Les réductions catalytiques (p.77 à 76) en présence de Palladium ou d'oxyde de Platine ne nous ont pas donné pleine satisfaction. La réduction par le Zinc et HCl est très longue et nécessite un très grand excès de réactifs. Seule la méthode que préconise Ingesoll (47) pour la réduction de l'acétophénone nous a donné entière satisfaction (p.78). Nous l'avons appliquée à la réduction de la propiophénone et obtenons un rendement de 47%, avec une manutention rapide et de peu de volume, relativement.

Uréthanes. L'éthyl- ou le benzyl-uréthane sont obtenus par condensation de l' α -phénylpropylamine avec les chloroformiates d'éthyle ou de benzyle dans l'éther à froid, en introduisant simultanément une solution aqueuse de NaOH sous vive agitation. La couche éthérée donne l'uréthane par distillation avec un bon rendement.

Si, par contre, on fait réagir les chlor- ou brom-acétates sur l'amine, il faut des conditions beaucoup plus énergiques et le rendement est beaucoup moins bon.

Uréide. Par réaction classique de l'amine avec le chlorure d'urée nous avons obtenu l' α -phénylpropylurée, qui fut aussi préparée au moyen de la nitrourée à basse température.

Dérivé du β -propanol (CVIII)

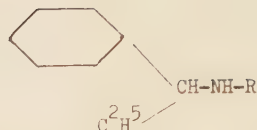
En milieu xylénique, par chauffage prolongé de l'amine avec le γ -chloro- α -méthoxy-propanol-2, en présence de K_2CO_3 , nous avons pu obtenir cet analogue de la série barbiturique du tableau 6.

Méthode de Léonard (48)

Enfin, nous avons appliqué la méthode de Léonard pour préparer le N-(α -phénylpropyl)oxamate d'éthyle. Dans l'alcool absolu, on fait réagir l'amine avec l'oxalate d'éthyle à froid et distille le produit réactionnel. Celui-ci, traité en milieu éthanolique par l'hydrate d'hydrazine à 85% donne immédiatement la 5(α -phénylpropyl)semi-oxamazide.

Les substances suivantes ont été synthétisées:

TABLEAU 8



Nos. des Subst.	R	P.F.	P.E.		Tests Biologiques
CIX	-H	Pe(760):206°	85-7° / 20 mm	47%	excit.
C			170-80° / 15 mm	10%	
CI	-COOCH ² -	123°		80%	excit. g) 500
CII	-COOC ² H ⁵	40°	170° / 15 mm	92%	c)+ e)+ a)+
CIII	-CH ² COOC ² H ⁵	158°	150° / 10 mm	40%	a)+ e)+ g) 500
CIV	-COCH ² CH ² Cl	54°		95%	a)++ e)+ f2)+
CV	-CONH ²	101°		90%	e)+ f2)+ g) 500
CVI	-CO-COOC ² H ⁵	38°		90%	a) o c)+ e)+ f2) (+) g) 1000
CVII	-CO-CONH ² NH ²	158°		93%	a)+ c)+ g) 500
CVIII	-CH ² CHOH-CH ² OCH ³	123° (+HCl)	122-124 / 0,4 mm	40%	a)++ b) o c) o e) excit. fl)+ f2)++ g) 500

Les propriétés pharmacologiques de ces composés sont intéressantes, ceux-ci étant très peu toxiques. Les amines sont des excitants psychiques, ainsi que le benzyluréthane. Un effet antiépileptique a été constaté pour l'éthyluréthane, l'uréide, la semioxamazide, et surtout pour le N- α -phénylpropyl- β chlorpropionamide, qui a présenté en plus une action légèrement somnifère et antihistaminique.

Enfin le dérivé du propanol-2 a présenté une certaine action antiépileptique, à côté de propriétés excitantes et d'une faible toxicité.

Les jalons posés avec ces quelques dérivés de l' α -phénylpropylamine permettent d'espérer la découverte dans cette série d'autres substances, à la fois excitantes et anticonvulsivantes comme le d-phénéturide. Une nouvelle structure présentant une activité antiépileptique a pu ainsi être mise en évidence.
(p.51)

9) Préparation du d-phénéturide radioactif

En vue de l'étude de la résorption dans l'organisme du d-phénéturide, antiépileptique **excitant**, nous avons effectué la synthèse du dextro-phénéturide radioactif. La mesure de la radioactivité dans les divers organes au cours du temps fera l'objet d'un travail ultérieur, en collaboration avec B. Glasson, P. Lerch et J.P. Viret (59).

En micro-échelle, nous avons effectué cette préparation à partir du chlorure de l'acide d-phényléthylacétique et de l'urée radioactive, en utilisant l'antipyrine comme accepteur de HCl.

La méthode implique l'emploi d'un excès d'urée de 100%. Pour récupérer la radioactivité présente dans les solutions-mères, ces dernières ont été évaporées à sec, et, après addition d'une quantité convenable d'urée non radioactive, on effectue à nouveau la condensation. Cette suite d'opérations a encore été répétée une fois. Pour les rendements radioactifs obtenus, voir partie expérimentale, p.94.

*

*

*

CHAPITRE 3: Techniques expérimentales pharmacologiques

Pour nous orienter sur l'efficacité des diverses substances synthétisées, nous avons utilisé une batterie de tests en usage à l'Institut de Thérapeutique de Genève. Nous les décrivons brièvement ci-dessous. Chaque substance a été soumise à l'un au moins de ces tests, l'électrochoc faisant office d'éliminatoire pour les propriétés antiépileptiques, les réactions de l'intestin isolé de cobaye à l'acétylcholine, à l'histamine et au BaCl_2 nous renseignant sur les propriétés antispasmodiques.

a) Electrochoc

Dans divers travaux nous avons exposé la technique de l'électrocrise chez le cobaye (49). Nous utilisons des cobayes mâles qui sont préalablement testés le jour avant l'expérience. Pour l'électrochoc, l'animal est mis en contact au moyen d'électrodes bucco-occipitales avec un générateur (courant 50 p) et un oscillateur cathodique couplé à un inverseur électronique (générateur du type Cerletti-Bini). La résistance céphalique de l'animal peut être assimilée à une résistance ohmique de $236,2 \pm 1,04$ ohms. Parmi les éléments du courant, le paramètre constant est la durée de l'excitation (0,4 sec.) et le paramètre variable le voltage qui a permis de définir le seuil convulsif à 12,8 volts environ.

Les médicaments ont été administrés per os sous forme de suspensions homogènes, à l'aide de tween 80. A l'horaire choisi, l'animal reçoit le choc sous un voltage de 20% supérieur à celui de la veille (marge de sécurité pour les infra-crisés). On note pour chaque animal la durée et l'aspect des divers composants de la crise (en particulier coma total, fin de la phase de natation coïncidant en général avec la reprise de la respiration, fin du relâchement du sphincter anal, fin de la phase tonique totale). Chaque point de la courbe établie est une moyenne de 10

animaux.

b) Choc pentétrizolique

La technique chez le lapin a été décrite dans une étude précédente (50). Nous avons utilisé des lapins de race lièvre. A l'horaire voulu, après l'administration du médicament par sondage gastrique, on injecte en 10 secondes dans la veine marginale de l'oreille du lapin la dose de 25 mg/kg de cardiazol. Cette dose est un surdosage produisant à coup sûr la crise complète: après une courte latence de 2 sec. environ, l'animal fait une crise tonique brutale avec hypertonie très violente des extenseurs. La phase clonique est nette et suivie d'une période de stupeur durant jusque vers la 5e minute, où l'animal se tient sur pattes à nouveau. Ce type de supercrise-test est plus ou moins atténué suivant l'anti-convulsivant expérimenté. Si la substance est sans effet nous indiquons la supercrise par la notation C3. S'il manque à la crise l'opistotonos, ce premier stade de protection est indiqué par la notation C2. L'abolition de la tonique est notée C1. Nous indiquons la notation P1 si l'animal fait une courte chute sans apnée, la notation P2 lorsque l'animal sur pattes ne présente qu'une extension du train antérieur et enfin P3 s'il est entièrement protégé, ne présentant que quelques myoclonies faciales.

c) Test coraminique

Les cobayes sont placés dans des paniers suspendus à des ressorts sensibles. On leur administre une dose convulsivante de coramine (150 mg. s.c.). Les animaux présentent après 30 minutes d'intenses convulsions qui sont enregistrées par transmission mécanique sur un tambour tournant. L'administration des substances anticonvulsivantes permet l'atténuation ou la disparition des excitations ce qui se traduit sur la courbe enregistrée en une ligne droite ou peu sinueuse (10).

Les substances excitantes peuvent également être testées, soit directement soit en administrant les animaux d'une dose de 100 mg/kg s.c. de coramine non excitante. L'absorption de 40 mg/kg de diphénylhydantoïne par exemple produit des convulsions analogues à celles que l'on obtient avec 150 mg de coramine seule. Le phénobarbital à 5 mg/kg déjà par contre abolit les convulsions due à 150 mg/kg de coramine.

d) Motographe pour la souris

Pour l'étude des propriétés excitantes de la d-phénéturide, nous ne disposions pas d'assez de substance pour utiliser le cobaye au motographe du type c). Nous avons dans ce but mis au point un test sur la souris qui présente l'avantage d'une grande sensibilité. Frommel et Fleury (45) ont récemment mis au point un tel appareillage pour l'étude des antiparkinsonniens, en administrant des souris avec la trémorine. Nous avons utilisé le même appareillage. Il s'agit d'une boîte cylindrique dont le fond est une capsule type Marey avec une membrane en caoutchouc mince très sensible. Au moindre mouvement de l'animal une pression est produite sur la membrane, la pression est transmise par le moyen d'un quartz piézoélectrique à l'amplificateur d'un appareil à enregistreur type Twin-Viso Recorder (Sanborn Co). On obtient ainsi l'intégration totale de tous les mouvements de l'animal. La courbe fournie par l'animal témoin (toujours inquiet lors de la première et de la deuxième mesure) est alors comparée avec celles des animaux qui ont reçu les substances envisagées. Si la substance est excitante, on constate une forte amplification des mouvements, en nombre et en intensité. Si par contre elle est sédative ou somnifère, même les mouvements naturels sont abolis ou raréfiés (fig. 8 et 9).

e) Sommeil

L'étude en est faite en général sur le cobaye qui est l'animal le plus régulier et le plus sensible. On place le lot d'animaux administrés de la substance dans un endroit isolé dans des conditions régulières (température, aération). L'expérimentateur essaie périodiquement ($\frac{1}{2}$ h. en $\frac{1}{2}$ h.) de retourner les animaux. Lorsqu'ils restent en position dorsale, ils sont endormis. On note le début du sommeil. La fin de celui-ci est indiquée lorsque l'animal ne veut plus tenir en position sur le dos et se remet automatiquement sur pattes.

f) Réactions à l'intestin isolé

La méthode courante décrite par A.v.Muralt (51) a été utilisée. Les fragments de l'iléon sont prélevés dès la sacrifice et montés dans le thermostat à 38°. La préparation est maintenue dans le liquide de Tyrode aéré et l'on enregistre les contractions obtenues en présence de diverses concentrations

- 1) de chlorure d'acétylcholine (sol. test: 10^{-5} - 10^{-6})
- 2) de chlorure d'histamine (sol. test: 10^{-5} - 10^{-6})

3) de chlorure de baryum (sol. test: 10^{-4} - 10^{-5})

ajoutés au bain, avant et après l'action des anticonvulsivants, en présence de ces derniers, puis après lavage. La mesure en % des inhibitions produites par les diverses substances sur les contractions-tests fournit de précieux renseignements sur les vertus anti-acétylcholiniques (anticholinergiques) antihistaminiques et anti-spasmodiques (type papavérine) des produits étudiés. On remarque en particulier que les anticonvulsivants usuels ont tous une action sur ces contractions pour des concentrations allant de 0,10 à 0,25% (61).

g) Toxicologie

L'étude de toxicologie n'est poussée que pour des substances qui ont présenté une activité importante. En général, nous nous bornons pour chaque substance à une étude sur quelques souris, à doses croissantes jusqu'à mort de l'animal. Lorsque la substance présente une activité intéressante, on établit une étude statistique de la toxicité aiguë du médicament, sur la souris ou sur le cobaye. Deux groupes de phénomènes sont examinés: l'effet léthal et les phénomènes toxiques secondaires. Pour l'effet léthal on utilise des lots de 10 souris ou de 5 cobayes et nous caractérisons chaque dose par le nombre d'animaux morts, exprimé en %, du lot correspondant. L'équation calculée à partir de ces données permet de tracer la droite indiquant l'effet léthal et de calculer les doses léthales minima (DL 5) moyennes (DL 50) et maxima (DL 95) correspondantes, ainsi que leur limite de confiance.

Les résultats des expériences biologiques sont sommairement rassemblés dans les tableaux 2 - 9. L'indication + marque une action légère, ++ une action nette, +++ une forte activité au test envisagé. Pour la toxicité (g), l'indication DL signifie la léthalité minimum, l'indication DL 50 la mortalité 50%, etc. Les lettres correspondent aux tests décrits ci-dessus.

*

*

*

CHAPITRE 4 : Relations entre structure et activité pharmacologique des substances préparées

Des divers essais pharmacologiques effectués sur d'assez nombreuses substances, nous pouvons tirer quelques règles pharmacologiques:

1) La structure principale des antiépileptiques étudiés jusqu'ici est bien:



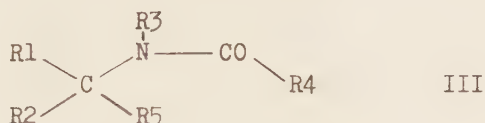
2) Parmi les groupements R1 et R2 favorisant cette action, nous avons remarqué particulièrement les radicaux phényle et éthyle, dont l'association semble produire un effet maximum.

3) Les substitutions sur l'azote en R3 affaiblissent l'action antiépileptique et diminuent également l'action hypnotique et la toxicité.

- a) si le substituant porte des groupes OH l'action antiépileptique subsiste.
- b) si le substituant porte des groupes NH₂ l'action antiépileptique disparaît, tandis qu'apparaissent des vertus antispasmodiques.
- c) si le substituant R₃ comporte plus de 6 atomes de carbone ou un noyau benzénique, le pouvoir antiépileptique diminue fortement ou disparaît.

4) L'introduction de doubles liaisons dans la chaîne R2 semble diminuer l'action antiépileptique et augmenter la toxicité.

5) Une deuxième structure antiépileptique peut être envisagée. Elle est présente dans les hydantoïnes en même temps que la structure II:



6) Si l'on considère les actions secondaires des antiépileptiques l'action somnifère diminue chez les composés de structure III dont certains sont excitants. Il en est de même de l'isomère optique dextrogyre du phénéturide, l'isomère lévogyre seul semblant posséder une action sédatrice sur les centres du sommeil.

7) Parmi les antispasmodiques dépourvus d'activité antiépileptique que nous avons préparés, on remarque que celui portant les radicaux α -phényl- α -éthyl-acétyl est plus actif que tous ses analogues.

*

* *

DEUXIEME PARTIE

Partie expérimentale

SYNTHESE DE QUELQUES DERIVES - TYPES

X α -éthyl-benzonitrile (tableau I - substance connue)

Ce nitrile et ses analogues ont été préparés selon la méthode indiquée par Lucière et Perrin (24) avec des rendements variant de 30 à 76%.

Le cyanure de benzyle dissous dans l'éther anhydre réagit avec l'amidure de sodium finement pulvérisé avec dégagement d'ammoniac.

Lorsque l'addition est complète, on chauffe 6 h. à reflux et introduit l'iodure d'éthyle. Il se produit un dépôt d'iodure de sodium qu'on filtre après 4 heures. Le liquide résiduel est distillé, l' α -éthyl-benzonitrile passe à 236-237° (litt. 238-240°). Rendement 69%.

II α -éthyl- α -phénylacétamide (tableau I - substance connue)

Nous avons essayé la méthode indiquée par Radziszewski (27) pour passer des nitriles aux amides, en vue de l'obtention rapide d'un produit pur pour l'échelle industrielle.

7,2 gr. de nitrile (I) additionnés de 15 cc d'eau oxygénée à 30% et de 15 cc d'alcool éthylique 95% sont chauffés sous bonne agitation au bain-marie à 65° durant 1 h $\frac{1}{2}$ avec 40 cc d'eau + 1 pastille de NaOH. L'émulsion est favorisée par une goutte de tween 80. Il cristallise une substance blanche qui séchée pèse 2,5 gr. avec un pf de 78-80° (litt. 83°). Deux cristallisations

dans l'alcool dil. conduisent à la substance pure.

I α -phényl- α , α -diéthylacétamide (tableau 1 - substance connue)

La méthode de Ramart et Amazat (26) nous a conduit cependant à des rendements meilleurs. Elle consiste à chauffer le nitrile avec 10 parties d'acide sulfurique à 85% (175 cc) durant 6 heures au bain-marie. On a versé ensuite le produit dans l'eau, épuisé à l'éther, décanté la solution étherée, lavé avec NaOH dilué 5%, décanté, séché sur Na^2SO^4 anh., filtré, concentré la solution étherée d'où cristallise l'amide. Ramart indique un rendement de 90% pour certaines amides. Pour l'amide ci-dessus nous avons obtenu 55 % de rendement.

VI α -phényl- α -éthylacétate d'éthyle (tableau 1 - substance connue)

Selon la méthode de Rising (62) et selon Glock (53), nous avons dissous l'alcool absolu et saturé par deux fois avec HCl gaz sec. Après une nuit le chlorhydrate de l'imino-éther est additionné de 70 cc d'eau et chauffé 1 heure au bain-marie. L'alcool est distillé, le résidu aqueux est repris par 20 cc d'éther, la solution séchée sur Na^2SO^4 est distillée. La solution étherée est concentrée, puis le produit est distillé à la colonne à fractionner. La séparation du nitrile et de l'ester est difficile, les pe étant très voisins. L'ester passe à pression ord. à 238° . Rendement: 39%.

XXI 1-phényl-2- (α -phényl- α -oxy-propyl) acétylène (tableau 1)

Le dérivé correspondant avec un méthyle sur le carbone tétra-substitué est connu (54). Utilisant une méthode analogue nous avons préparé le dérivé éthylé, dans l'idée qu'un dérivé acétylénique pourrait présenter des propriétés sédatives intéressantes.

Dans un erlenmeyer de 200 cc refroidi à la glace on refroidit le mélange de 30,6 g. de phénylacétylène et de 40,2 g. de propiophénone. Pendant que le mélange se refroidit on pèse 13,2g. de KOH en poudre préparé sous éther de pétrole. La potasse doit être bien sèche. On l'introduit peu à peu sous agitation dans le mélange glacé de façon à ce que la température reste inférieure à 5° .

Après l'adjonction agiter une heure et abandonner 24 h. au frigo en agitant de temps en temps. Enfin on chauffe une heure au bain-marie, refroidit et transvase dans un flacon laveur avec 200 cc d'éther anhydre.

On fait passer un courant de CO^2 sec, filtre le bicarbonate de K formé, élimine le solvant et distille sous 10 mm. On a :

1ère fraction:	jusqu'à 80°	-	phénylacétylène
2ème "	entre 100 et 102°	-	propiophénone
3ème "	entre 195 et 197°		

Le rendement en substance pure est de 8 g. soit 30%

Analyse:	$\text{C}^{17}\text{H}^{16}\text{O}$	PM:	236
Calculé:	C = 86.56%	H =	6,78%
Trouvé:	C = 86.44	H =	6,85

VIII α -phényl- α -éthyl-acétaldéhyde (tableau 1 - substance connue)

Nous avons utilisé la méthode de Darzens (28), qui part des acides glycidiques substitués (voir XXIV).

On chauffe à reflux 22 gr. de l'ester phényléthylglycidique (ester éthylique) avec 20 gr. de soude caustique dans 200 cc d'eau. On ajoute de l'alcool pour rendre la solution homogène. La saponification est complète après 4 h.

On extrait à l'éther pour éliminer l'excès d'ester puis acidifie par HCl. Il se sépare l'acide phényléthylépoxypropionique qui est instable. Par perte de CO^2 il reste l'aldéhyde. On distille sous vide, élimine la fraction de tête vers 40° et l'aldéhyde passe à 102° sous 15 mm.

Le rendement fut de 7 g. (50%) après 3 distillations

Par agitation avec une solution concentrée de bisulfite nous avons préparé le dérivé bisulfitique, poudre blanche de point de fusion supérieur à 250° .

XVIII β -phényl- β -éthyl - 1,3 - propylèneglycol (tableau 1 - substance connue)

Selon Mills (29) nous avons procédé comme suit: dans un ballon muni d'un bon agitateur, on introduit: 7,5 g. d'aldéhyde α -phénylpropionique - 13,5 cc de formol à 40%, 10 cc d'eau - 4 gr. de K^2CO^3 pure et de l'alcool pour obtenir une seule phase et on agite vigoureusement durant 13 h.

Passé ce temps, on entraîne à la vapeur l'aldéhyde en excès qu'on récupère. Le produit résiduel est une huile mélangée à de l'eau. On extrait au benzène, sèche, distille le solvant puis le glycol qui passe entre 200 et 220° sous 15 mm.

Le glycol est une substance blanche qui cristallise dans le benzène + éther de pétrole. Son point de fusion est de 85°. Rendement: 4 g.

Substance très soluble dans: alcool, éther et chloroforme, peu sol. dans le benzène, insol. dans l'éther de pétrole. Le dérivé méthylé correspond à un P.f. de 88° (Mills).

XIX α -méthyl- β -phényl- β -oxy- β -éthyl-propionate d'éthyle
(tableau 1)

Nous nous sommes inspirés du travail de Kon et Naragund (30) qui ont préparé des dérivés méthylés analogues. Nous avons préparé par la méthode de Réformatsky les dérivés éthylés:

Dans une ampoule à robinet de 500 cc nous avons mis 122,8 g. de propiophénone, 162 g. d' α -bromopropionate d'éthyle et 200 cc de benzène sec. L'ampoule est placée sur un ballon de 2 l. muni d'un agitateur et d'un réfrigérant. Dans le ballon on met 70 g. de zinc (30 % excès) préparé préalablement comme suit: on attaque le zinc par HBr 5 %, lave à l'eau, à l'alcool, à l'acétone, et on sèche.

Sur le zinc activé, on fait couler d'abord 50 cc du mélange de l'ampoule, met en route l'agitateur, et chauffe un peu pour amorcer. On laisse alors couler lentement le mélange de l'ampoule pour maintenir le reflux. Après adjonction, chauffage une heure, on ramène à température ambiante.

On ajoute 400 gr. de glace et 80 gr. de H²SO⁴, sépare la couche benzénique et extrait la couche aqueuse avec 2 fois 50 cc de benzène. Lavage de la solution benzénique avec 50 cc H²SO⁴ à 5% - avec 25 cc Na²CO³ à 10% - puis 25 cc d'eau. On sèche avec 25 g MgSO⁴ anhydre, puis distille le solvant.

Sous vide le produit distille:

1) fraction de tête entre 80 et 130° = propiophénone

2) l'ester cherché passe entre 132 et 136°

Rendement obtenu 130 gr. (85%); dérivé de Kon: 75-80%

Analyse: C¹⁴ H²⁰ O³ PM : 236

Calculé: C = 71,2% H = 8,48%

Trouvé: 71,17 8,51

Le même procédé nous a permis de préparer:

XX L' α -éthyl- β -phényl- β -oxy- β -éthyl-propionate d'éthyle
(tableau 1)

Le distillation sous 15 mm nous a donné 14 g de

propiophénone non transformée (vers 100°) puis l'ester passe à 140-145°

C'est une huile qui s'est prise le lendemain en gros cristaux gras de Pf: 46°, obtenu 14,25 gr. (57%)

Recristallisé dans l'alcool il montre un Pf de 53-54°.

Analyse:	C ¹⁵ H ²² O ³	PM:	250
Calculé:	C = 72,0%	H = 8,80%	
Trouvé:	71,52	9,25	

XIX B α -méthyl- β -phényl- β -éthyl-acrylate d'éthyle (tableau 1)

Nous avons effectué la deshydratation du dérivé hydroxylé de l'ester propionique par l'oxychlorure de phosphore selon le procédé suivant:

23,6 d'ester propionique sont dissous dans 75 cc de benzène dans un ballon muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule. Dans celle-ci nous avons mis 20 g. d'oxychlorure de phosphore (1,25 mol.) L'oxychlorure est versé dans le ballon puis on chauffe 3 h. à bon reflux. Il se dégage beaucoup de HCl la solution devient verte, puis vert-jaune, enfin rouge-brun. On laisse refroidir puis ajoute 100 cc d'eau, sépare la couche benzénique, lave avec NaHCO³ puis à l'eau et sèche sur K₂CO³ anhydre. On distille le benzène, il reste une huile jaune. La distillation sous 15 mm produit 17,6 gr. d'une huile épaisse jaune qui passe à 130°. Rendement 88%.

Analyse:	C ¹⁴ H ¹⁸ O ²	PM:	218
Calculé:	C = 77,06	H = 8,25	
Obtenu:	77,14	8,19	

III pyrrolidine-éthanol (tableau 2)

Nous avons étudié la préparation de ce corps en grand pour une synthèse industrielle. On dissout prudemment en refroidissant fortement 1 kg de pyrrolidine dans 2 litres de méthanol bien glacé, et on ajoute encore 10 cc d'eau qui catalyse la réaction. Le mélange est mis au frigo et on introduit par petite portions, en agitant bien à chaque adjonction, 1 kg d'oxyde d'éthylène liquifié à -15°.

Quand tout l'oxyde est ajouté, on abandonne encore au moins une heure au frigo à 0°, puis élève prudemment à la température ordinaire. Le lendemain on distille le contenu du récipient dans un ballon de 2 litres surmonté d'une ampoule à robinet. On récupère l'alcool méthylique, puis, sous vide, on distille le

le pyrrolidinéthanol qui passe entre 85 et 105° sous 15 mm. Par redistillation le palier se rétrécit entre 95 et 100°.

C'est un liquide légèrement huileux, d'odeur aminée, incolore. Le rendement est d'environ 1,3 kg soit 70%.

XXII α -phényl-butyrate de pyrrolidine-éthanol (tableau 2)

5,8 gr. de pyrrolidine-éthanol sont dissous dans 50 cc de benzène et mis dans un ballon pourvu d'un agitateur, d'une ampoule et d'un réfrigérant à reflux. On met encore dans le ballon 4,2 g. de bicarbonate. Par l'ampoule on verse sous bonne agitation goutte à goutte 9,1 g. de chlorure de l'acide phényléthylacétique. L'addition terminée, on chauffe 4 h. à reflux, reprend par l'eau, sépare et sèche la solution benzénique, puis fait passer un courant de HCl sec, jusqu'à réaction acide au congo. Il précipite le chlorhydrate comme une huile, très hygroscopique.

Après plusieurs mois à l'exsiccateur sur KOH on obtient des cristaux blancs (aiguilles).

En raison de l'hygroscopicité de la substance, nous avons libéré la base, qui, distillée passe sous vide à 180° sous 10 mm.

Analyse: C ¹⁶ H ²³ NO ²	P.M.: 261
Calculé: N = 5,36%	Trouvé: N = 5,20

XXIII di-(α -phényl-butyrate) de 2,5-hexanediol (tableau 2)

A la solution de 5,9 g. d'hexanediol purum Fluka (mélange d'isomères) dans 30 cc d'éther sec on ajoute goutte à goutte sous agitation 18,2 gr. de chlorure de l'acide phényléthylacétique. Après la fin de l'addition nous avons chauffé le mélange sous agitation à reflux durant 8 heures, la solution se trouble et il se dégage abondamment du gaz chlorhydrique. Repris par Na² CO³ 10% le liquide est lavé à l'eau, puis séché, l'éther est distillé, puis le produit résiduel qui cristallise est recristallisé à plusieurs reprises dans l'alcool éthylique dilué. On obtient une substance blanche cristalline de PF 45°.

Rendement 5,5 gr. (26%)

Analyse: C ²⁶ H ³⁴ O ⁴	PM : 410
calculé: C - 76,1%	H = 8,3%
Trouvé: 76,14	8,46

XXIV α -phényl-butyrate du β -oxypropionitrile (tableau 2)

1/10 de molécule, soit 7,1 g. de β -oxypropionitrile sont dissous dans 5 volumes de pyridine (35 cc). La solution est soigneusement refroidie et on introduit sous vive agitation 18,2 g. de chlorure de l'acide phényléthylacétique. Le liquide prend une couleur lie de vin. On chauffe alors à 80° durant 2 h. puis laisse refroidir. Il se sépare une masse de cristaux. On reprend par l'eau qui dissout le chlorhydrate de pyridine et sépare l'huile formée par extraction à l'éther. Séchage et distillation du solvant, puis distillation du nitrile qui passe entre 185 et 195° sous 15 mm. Rendement 15 g. (70%). Huile épaisse, claire qui sert de matière première pour le dérivé XXV.

XXV chlorhydrate et l'iminoéther du précédent (tableau 2)

15 g. de nitrile sont dissous dans 17 cc. de chloroforme. On ajoute 3,2 g. d'alcool éthylique absolu et fait passer un courant de HCl sec. Après une nuit de repos on sépare l'huile formée qui est lavée plusieurs fois à l'éther sec. Par grattage sous éther on obtient la cristallisation. On obtient 12,3 gr. de cristaux, de PF 98°.

XXVI Chlorhydrate de l' α -phénylbutyrate du β -(2-imidazolidine) éthanol. (tableau 2)

12 g. de chlorhydrate de l'iminoéther sont versés peu à peu dans une solution d'éthylène-diamine anhydre dissoute dans 40 cc d'alcool absolu. Nous maintenons durant l'adjonction la température à 0°, ajoute ensuite une solution de HCl contenant 1,44 g. dans 40 cc d'alcool absolu, puis abandonne 1 h. à 0° 2 h. à température ambiante, enfin 1 h. à reflux. On filtre à chaud le $\text{NH}_4^+ \text{Cl}^-$ formé, ajoute de l'éther sec après avoir concentré à petit volume. La substance cristallise en un précipité blanc caillébotté. On la recristallise dans l'alcool absolu où elle est très soluble (quantité minimum) dilué d'éther absolu. La substance est très hygroscopique. Son Pf est de 140° env.

Analyse: $\text{C}^{15} \text{H}^{21} \text{N}^2 \text{O}^2 \text{Cl}$

P.M.: 296,5

Calculé: 9,44% N

Trouvé: N = 9,48

XXVII mono-N-(pipérazine)-éthanol (tableau 3 - substance connue)

Nous avons après quelques échecs adopté une modification des méthodes de Fourneau (32) et de Kitchen (31) qui travaillent avec l'oxyde d'éthylène gazeux dans un grand excès de pipérazine en solution concentrée dans le méthanol bouillant.

Nous avons modifié le procédé comme suit:

15,6 g. d'oxyde d'éthylène à -15° (5/14 mol.) sont dissous dans 20 cc de méthanol à -15° . Cette solution est introduite par petites portions au moyen d'une ampoule à robinet dans une solution à -5° de 194 g. de pipérazine hydratée dans le minimum de méthanol glacé. On maintient durant toute l'adjonction une bonne agitation et une température de -5° environ de façon à éviter les pertes d'oxyde d'éthylène. On abandonne une nuit ensuite le mélange au frigo.

Le lendemain on distille le méthanol, à pression ordinaire, puis sous vide, l'eau et la pipérazine en excès. Celle-ci a tendance à cristalliser dans tous les tuyaux, il faut donc la recueillir à la sortie du tube latéral dans un grand récipient fortement refroidi. Entre 115 et 120° sous 20 mm. passe le dérivé cherché. C'est un liquide huileux, incolore très soluble dans l'eau. Rendement 55 g. (42%) (Kitchen 25%). Notre procédé permet de diminuer fortement la quantité de pipérazine non réagie. Il reste dans le ballon à distiller 5 g. de diéthanolpipérazine de Pf 134° . (voir XVII).

XXVIII N,N' - diéthanol - pipérazine (tableau 3 - substance connue)

Deux procédés ont été essayés. D'abord celui décrit par Pyman (33). Nous avons chauffé durant 4 h. à 105° un mélange de 6 g. de pipérazine et de 14 g. de chlorhydrique du glycol. L'huile brune a été alcalinisée avec NaOH 50% diluée dans 150 cc d'alcool, saturée avec CO_2 et filtrée. Le filtrat alcoolique séché sur Na_2SO_4 , filtré et distillé sous 50 mm donne une base qui passe à $215-220^{\circ}$. Elle cristallise dans l'alcool absolu. Rendement 5 g. (41%) P.F.: $134-135^{\circ}$. Substance blanche très soluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme, très peu soluble dans l'alcool.

Un autre essai, en chauffant 8 h. a donné un rendement de 50%.

Un autre procédé a été essayé en nous basant sur les travaux de Fournéau (32) sur la monoéthanol-pipérazine. En dissolvant 1 mole de pipérazine (194 g.) dans 500 cc de méthanol qu'on refroidit à 0° , ajoutant ensuite par l'ampoule à robinet et sous agitation 88 g. d'oxyde d'éthylène (2 mol) dans 300 cc de méthanol à -15° et abandonnant une nuit au frigo, nous avons obtenu avec un rendement de 80% la diéthanolpipérazine qui a distillé à 180° sous 10 mm. La substance se prend en masse, on la recristallise une fois dans l'alcool. Le P.F. est de 134° .

XXX N-(carbétotoxy)-N'-(éthanol)-pipérazine (tableau 3 - substance connue)

Sous bonne agitation dans un ballon à trois cols surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule à robinet, nous introduisons goutte à goutte 11 g. de chloroformiate d'éthyle dans 13 g. de monoéthanolpipérazine additionnée de 8,4 g. de bicarbonate de sodium. Vive réaction, sous bonne agitation (refroidir au début). A la fin de l'adjonction on chauffe une heure à reflux.

La liqueur obtenue est filtrée du NaCl gélatineux formé, puis on distille sous vide. P.E. 160-170° sous 10 mm. Après redistillation, on obtient 15 gr. (75%).

Liquide sirupeux, incolore, d'odeur aminée, très soluble dans l'alcool et le benzène, très peu dans l'eau.

XXXVI N,N'-(di- α -phénylbutyryl)-pipérazine (tableau 3)

Dans le même appareil que XVIII on met dans le ballon 19,4 g. d'hydrate de pipérazine et dans l'ampoule 36,5 g. de chlorure de l'acide phényléthylacétique. En versant le chlorure doucement, il ne se passe rien en apparence, sinon un léger échauffement. On chauffe au bain-marie, puis à fusion au bain de glycérine à 115° environ durant 4 h. Sous agitation, on ajoute après refroidissement 10 cc d'éther qui élimine l'excès d'acide puis la masse est reprise par l'alcool.

Par recristallisation dans l'alcool-éther on a des cristaux blancs de P.F. 173-175°.

Analyse: $C^{24} H^{30} O^2 N^2$

P.M. 378

Calculé: N = 7,68%

Trouvé: N = 7,80%

XXXI α -phénylbutyrate de N-(carbétotoxy)-N'-(éthanol)-pipérazine (tableau 3)

Utilisant le même dispositif que ci-dessus, nous agitions un mélange de 10,1 g. de N-(carbétotoxy)-N'-(éthanol)pipérazine - 150 cc de benzène anhydre et 8,4 g. de bicarbonate de sodium. Goutte à goutte on introduit alors 8,5 g de chlorure de l'acide phényléthylacétique. Il se produit un dépôt blanc et un dégagement gazeux. En chauffant à reflux 4 h. sous agitation, séparant le NaCl formé, et faisant passer un courant de HCl gazeux dans la solution benzénique on obtient un précipité cristallin blanc qui recristallisé dans l'alcool-éther n'a pas donné une substance dont l'analyse fut satisfaisante.

Nous avons alors libéré la base, extrait à l'éther,

séché et distillé sous vide poussé à la pompe à diffusion. Une fraction de tête a passé entre 120 et 132°, une deuxième fraction faible entre 132 et 180°. La substance distille entre 184 et 187° sous 0,5 mm. comme une huile épaisse jaune-claire. Le rendement est de 30%.

Analyse: $C^{19} H^{28} O^4 N^2$

P.M. : 348

Calculé: N = 8,05%

Trouvé: N = 7,90%

XXXII N-(α -phénylbutyryl)-N'-(éthanol)-pipérazine (tableau 3)

Dans l'appareillage ci-dessus on introduit sous agitation: 6,5 g. de monoéthanolpipérazine, 150 g. de benzène sec et 6,4 g. de bicarbonate de sodium. Par l'ampoule on introduit 8,5 g. de chlorure de l'acide phényléthylacétique. Il se produit la réaction habituelle après chauffage de 4 h. à reflux. On filtre NaCl formé, le liquide est une solution incolore de la base cherchée. La préparation du chlorhydrate par un courant de HCl gazeux nous a donné un produit impur. Nous avons donc libéré la base qui passe sous vide de la pompe à diffusion (0,5 mm) à 185°. Le chlorhydrate est une substance blanche, un peu soluble dans le benzène, très peu dans l'éther, il recristallise dans l'alcool absolu + éther avec un P.F. de 238-239°. Rendement 10,5 g. (76%).

Analyse: $C^{16} H^{24} O^2 N^2$

P.M.: 276

Calculé: N = 10,15%

Trouvé: N = 9,84%

XXXIII Di-N,N'-(α -phénylbutyryléthanol)pipérazine (tableaux 3

et 4)
Par la méthode ci-dessus, on part de 8,7 g. de diéthanol-pipérazine, de 150 cc de benzène anhydre et de 16,8 g. de bicarbonate de sodium; par addition goutte à goutte de 17,5 g. du chlorure d'acide et 4 h. de chauffage, nous obtenons la solution de la base. Le passage de HCl gazeux précipite le chlorhydrate qui devient pur après recristallisations dans l'alcool-éther et l'acétone-éther. Nous avons obtenu ainsi 15 g. de chlorhydrate de P.F. 223°. La substance se présente en cristaux solubles dans l'eau et l'alcool à chaud, insolubles dans l'éther.

Le rendement de l'opération a été augmenté en modifiant les conditions par la suite.

Un autre procédé a été étudié:

En faisant réagir 18,5 g. de chlorure de l'acide phényléthylacétique avec 8 gr. de chlorhydrine du glycol (1/10 mol) nous avons obtenu l' α -phénylbutyrate de chloréthyle qui distille sous 20 mm à 180°, avec un bon rendement: 19 g. (84%). Deux molécules de ce

chlorodérivé ont réagi avec la pipérazine selon le processus suivant:

Dans l'appareillage utilisé pour la première méthode nous avons chauffé à reflux sous agitation le mélange de 11,5 g. de chlorodérivé avec 5 g. d'hydrate de pipérazine et 4,2 g. de bicarbonate de sodium (1/41 mol). Le chauffage a été poursuivi durant 8 h. avec 50 cc d'alcool. Il reste NaCl qu'on filtre et la solution de la base cherchée. En faisant passer HCl gaz dans la solution alcoolique et en précipitant par l'éther, on obtient le chlorhydrate par refroidissement. Rendement 8,1 g (60%). Dans le dioxane l'opération a donné un rendement un peu plus faible (7 g.).

Analyse: $C^{28} H^{38} N^2 O^4 \cdot 2HCl$

P.M. = 539

Calculé: N = 5,19%

Trouvé: N = (5,21%
 (5,14%

XXXIX Di - N,N' - (α -phényl-n-valérianyléthanol)-pipérazine
(Tableaux 3 et 4)

Utilisant le premier procédé décrit pour l'analogue inférieur, nous sommes partis de 1/10 mole des composants, le chlorure d'acide étant ici le chlorure de l'acide α -phényl-n-valérianique, préparé selon la méthode décrite dans le tableau I. Le dichlorhydrate présente un P.F. de 221°. Le rendement est de 60%.

Analyse: $C^{30} H^{42} N^2 O^4 \cdot 2 HCl$

P.M. = 567

Calculé: N = 4,93%

Trouvé: N = 4,90%

XXXIV Di-N,N'-(α, α -diphénylacétyl-éthanol)pipérazine
(Tableaux 3 et 4)

Selon la même méthode, nous avons employé (en solution benzénique) du chlorure de l'acide diphénylacétique. On obtient alors une substance granuleuse, blanche, comme dichlorhydrate, avec un rendement excellent (95%). Le P.F. de la substance est de 250°.

Analyse: $C^{36} H^{38} N^2 O^4 \cdot 2 HCl$

P.M. = 633

Calculé: N = 4,42%

Trouvé: N = 4,42

XXXV Di - N,N' - (α -phénylpropionyléthanol)-pipérazine
(tableaux 3 et 4)

Même méthode. En employant le chlorure de l'acide α -phénylpropionique, on obtient le dichlorhydrate, sous forme de cristaux incolores, avec un rendement de 48%. Le P.F. est de 210°.

Analyse: $C^{26} H^{34} N^2 O^4 \cdot 2 HCl$
Calculé: N = 5,48%

P.M. = 511
Trouvé: N = 5,55

XXXVIII Di - N,N'-(phénylacétyléthanol)-pipérazine (Tableaux 3 et 4)

Méthode semblable. Le chlorure de l'acide phénylacétique conduit à un dichlorhydrate de P.F. 250°, incolore, obtenu avec un rendement de 62%.

Analyse: $C^{24} H^{30} N^2 O^4 \cdot 2 HCl$
Calculé: N = 5,82%

P.M. = 483
Trouvé: N = 6,26%

XLV N-(diéthyl)- α -phényl-butyramide (Tableau 5)

Utilisant la méthode générale de préparation des amides nous dissolvons 7,3 g. de diéthylamine dans 50 cc de benzène, puis sous agitation, introduisons goutte à goutte 9,1 g. du chlorure de l'acide phényléthylacétique. Il se produit un échauffement notable et un précipité gélatineux du chlorhydrate de l'amine. On chauffe encore 4 h. à reflux puis ajoute en agitant 50 cc d'eau. On lave deux fois la couche benzénique avec HCl 10% puis à l'eau, puis la sèche sur Na_2SO_4 . Le benzène est distillé, il reste un résidu huileux jaune. La substance passe sous vide à 162-5° sous 20 mm. C'est une huile qui se fige peu à peu en une pâte grasse de P.F. 23-24°. Rendement 10 g.

Analyse: $C^{14} H^{21} O N$
Calculé: N = 6,4%

P.M.: 219
Trouvé: N = 6,39%

Par le même procédé ont été préparées les amides suivantes:

XLIV N-(benzyl)- α -phényl-butyramide (Tableau 5)

Substance blanche, cristallisant dans l'éther, recristallisée dans l'alcool dilué. P.F. = 81°. Rendement 90%.

Analyse: $C^{17} H^{19} O N$
Calculé: N = 5,54%

P.M.: 253
Trouvé: N = 5,69%

XLVI N-(pipéridyl)- α -phényl-butyramide (Tableau 5)

Substance grasseuse dont nous n'avons pu prendre le point de fusion (env. 30°). Rendement 88%.

Analyse: $C^{15} H^{21} O N$
Calculé: N = 6,07%

P.M.: 231
Trouvé: N = 6,11%

XLIII N-(isopropyl)- α -phényl-butyramide (Tableau 5)

Substance cristalline blanche, de P.F. 97° . Recristallisée dans l'alcool dilué. Rendement 88%.

Analyse: C¹³ H¹⁹ O N

P.M.: 205

Calculé: N = 6,83%

Trouvé: N = 6,85%

XLI N-(méthyl)- α -phényl-butyramide (Tableau 5)

Substance blanche, cristalline de P.F. = 93° , recristallisée dans l'alcool dilué. Rendement 80%.

Analyse: C¹¹ H¹⁵ ON

P.M.: 177

Calculé: N = 7,91%

Trouvé: 7,83%

XLII N-(éthyl)- α -phényl-butyramide (Tableau 5)

Substance blanche, grasse de P.F. 64° , recristallisée dans l'alcool dilué, obtenue avec un rendement de 84%.

Analyse: C¹² H¹⁷ O N

P.M.: 191

Calculé: N = 7,34%

Trouvé: 7,37%

LIV N(- α -phényl-butyryl)-phénothiazine (Tableau 5)

Il est nécessaire de bien purifier la phénothiazine technique en la recristallisant plusieurs fois dans l'alcool jusqu'à point de fusion constant. On dissout 4 g. de phénothiazine purifiée dans 50 cc de benzène (sol. jaune-claire) et sous agitation ajoute 3,7 g. de chlorure de l'acide phénylacétique. Il n'y a pas de réaction apparente. On chauffe à bon reflux jusqu'à fin du dégagement de HCl (le chlorhydrate de phénothiazine instable ne se forme pas ici). La solution a pris une couleur brune-noire au début. A la fin du chauffage elle devient jaune-claire. Mise au frigo elle prend une teinte verte. Après une nuit, filtrée, puis évaporée sous vide, la solution laisse un résidu brun. Lavé avec K²CO³ concentrée, le résidu est dissous dans l'éther, puis séché sur Na²SO⁴. On évapore l'éther, il reste une huile épaisse.

Cette huile devient peu à peu un verre collant, transparent que nous n'avons pu cristalliser d'abord. Après 2 ans à l'excicateur, la cristallisation s'est produite, donnant une poudre blanche de P.F. = 48° .

Un autre essai refait dans les mêmes conditions a donné un verre collant, impossible à cristalliser, malgré l'amorçage.

Analyse: $C^{21} H^{19} N O S$
Calculé: 4,22% d'azote

P.M.: 332
Trouvé: N = 4,13%

XLVII γ -diméthylamino-n-propylamide de l'acide phényléthylacétique (Tableau 5)

La préparation a été faite sur 1/20 de mole. 5,1 g de 3-diméthylamino-n-propylamine sont dissous dans 50 cc de benzène dans un ballon muni d'un agitateur, d'un réfrigérant à reflux et d'une ampoule à robinet. On ajoute encore 4,2 g. de bicarbonate de sodium, puis goutte à goutte 8,1 g. de chlorure d'acide phényléthylacétique sous bonne agitation. Après 4 h. à reflux on filtre NaCl formé et fait passer un courant de HCl sec ce qui provoque la précipitation du chlorhydrate sous forme d'huile, très soluble dans l'eau et l'alcool, insoluble dans l'éther et le benzène. Après plusieurs précipitations dans l'alcool-éther sec, le précipité reste huileux. Un séjour d'une semaine à l'excicateur provoque sa solidification; on cristallise dans l'alcool absolu + éther sec. C'est une substance très hygroscopique, peu soluble dans l'alcool absolu, mais des traces d'eau suffisent pour sa dissolution. Le P.F. est de 186°.

Analyse: $C^{15} H^{24} O N^2 . HCl$
Calculé: N = 9,84%

P.M.: 284,5
Trouvé: N = 9,78%

XLVIII γ -diéthylamino-n-propylamide de l'acide phényléthylacétique (Tableau 5)

De la même façon que le corps ci-dessus, en partant de la 3-diéthylamino-n-propylamine, nous avons obtenu de même une huile hygroscopique qui est le chlorhydrate de l'amide-amine cherchée. Un long séchage à l'excicateur et des recristallisations dans des solvants parfaitement anhydres, nous ont permis d'obtenir une substance blanche cristalline hygroscopique de P.F. 170°.

Analyse: $C^{17} H^{28} O N^2 . HCl$
Calculé: N = 8,88%

P.M.: 312,5
Trouvé: 8,63%

XLIX N-(α -phénylbutyryl)-aminoéthanol-2 (Tableau 5)

1/4 mole de chlorure de l'acide phényléthylacétique (45 g) versés sous vive agitation dans 1/2 mole de colamine (30 g) et 100 cc de benzène sont chauffés à reflux 2 h. Il se produit un échauffement considérable et il se dépose du chlorhydrate de colamine huileux. On reprend par 100 cc d'eau, sépare la couche benzénique, qui, séchée sur K^2CO^3 anhydre et distillée, laisse une

substance huileuse épaisse, passant au-dessus de 200° sous 15 mm avec un peu de décomposition.

L'analyse n'étant pas conforme, nous avons refait la réaction et distillé l'huile obtenue sous 0,05 mm à l'aide d'une pompe à diffusion. La substance a passé à 152° . Le rendement fut de 78%.

Analyse: $C^{12} H^{17} O^2 N$

P.M.: 207

Calculé: N = 6,77%

Trouvé: N = 6,66%

L 1-(N-(α -phénylbutyryl)-amino)-2-chloréthane (Tableau 5)

5 g. de l'alcool obtenu en XXVII sont introduits dans un ballon muni d'un petit agitateur. On verse par une ampoule à robinet, goutte à goutte, 5 g. de chlorure de thionyle en refroidissant extérieurement à la glace. On laisse ensuite une nuit à la température ambiante, puis élimine sous vide au B.M. l'excès de chlorure de thionyle. Il reste une huile brune qui, distillée sous 20 mm passe vers 180° , mais avec décomposition. Sous 0,03 mm, la substance incolore passe entre 122 et 124° . Rendement 50%.

Analyse: $C^{12} H^{16} O N Cl$

P.M.: 225,5

Calculé: N = 6,22%

Trouvé: 6,14%

LI Ethylènediamide de l'acide α -phényl- α -éthyl-acétique (Tableau 5)

Utilisant la méthode de synthèse de la lysidine: nous pensions obtenir la 2-phénylbutyryl-glyoxalidine en condensant l'acide phényléthylacétique avec l'éthylène-diamine. En réalité il se forme la diamide, quantitativement. Nous avons procédé comme suit:

8,2 g. d'acide phényléthylacétique sont mis dans un ballon avec 50 cc de benzène. On ajoute en agitant 3 g d'éthylènediamine. Il se produit un échauffement. On maintient le chauffage à reflux durant 8 h. Puis on distille le benzène qui laisse une huile jaune pâle, qui, après 2 jours, se prend en masse. On reprend par l'eau au mortier et filtre. Recristallisation dans l'alcool dilué. Précipité caillebotté. Rendement 9,4 g. qui serait théorique pour la glyoxalidine. P.F. $121-123^{\circ}$.

Analyse: Diamide: $C^{22} H^{28} O^2 N^2$

P.M.: 252 Rendement: 74%

Calculé: N = 7,94%

Trouvé: N = 7.96%

Glyoxalidine Calculé: N = 14,9%

Trouvé: N = 8,05%

Les propriétés sont bien celles d'une amide, la substance n'est pas soluble dans les alcalis, soluble dans l'alcool, très peu soluble dans l'eau.

LII Acide N-(α -phényl- α -éthyl-acétyl)-glutamique (Tableau 5)

9,1 g. de chlorure de l'acide phényléthylacétique sont dissous dans 30 cc d'éther. D'autre part, on dissout dans un ballon sous bonne agitation 7,4 g. d'acide glutamique dans 100 cc de NaOH 4 %. On refroidit cette solution au bain de glace et introduit goutte à goutte la solution étherée du chlorure d'acide, en agitant. On chauffe à la fin 3 h. à reflux, sépare la couche étherée, lave à l'éther, et acidifie par HCl au congo. Il précipite l'acide désiré, substance blanche qu'on recueille et recristallise dans l'alcool dilué. Son P.F. est de 163°. Le rendement fut de 5 g., soit 30%.

LIII N-(α -phényl- α -éthyl-acétyl)-glutamimide (Tableau 5)

Pour préparer cette imide, nous avons d'abord préparé le sel d'ammonium de l'acide, en le dissolvant dans 20 cc d'ammoniaque concentrée et évaporant au bain-marie à sec. On abandonne ensuite une nuit à l'excicateur sur H²SO⁴, de façon à obtenir le lendemain une masse bien sèche, qu'on écrase soigneusement au mortier.

L'imide est préparée selon le procédé habituel en chauffant le sel d'ammonium au bain d'huile à 130° jusqu'à fin du dégagement d'ammoniaque, ce qui prend 4 heures environ.

La substance résiduelle apparaît comme un verre transparent. On la recristallise plusieurs fois dans l'alcool dilué. Elle est bien soluble dans l'alcool et un peu dans l'eau. Son point de fusion est de 166°. Rendement: 2g. (17% de l'acide glutamique).

Analyse: C ¹⁵ H ¹⁸ O ³ N	P.M.: 260
Calculé: 65,69% de C	Trouvé: C = 65,63%
H = 6,56%	H = 6,59%

LVI Acide 5-phényl-5 éthyl-3-(γ -oxy- β -oxypropyl) barbiturique
(tableau 6)

Henze a décrit une méthode de préparation de cette substance, ainsi que celle de l'éthanol-phénobarbital. La difficulté est l'obtention de la substance pure qui se fait selon cet auteur par précipitations successives à partir d'une solution alcoolique par l'éther anhydre. La substance obtenue est alors une gomme extrêmement collante que

l'auteur n'a pu cristalliser.

Nous avons modifié le procédé de Henze de la façon suivante: 25,4 g. de phénobarbital sodique sont chauffés avec 11 g. de chlorhydrine du glycérol dans 100 cc d'alcool éthylique. Peu à peu il précipite NaCl, qu'on recueille quantitativement en fin de réaction, ce qui prend 4 à 6 h. On concentre ensuite en évaporant l'alcool après filtration du NaCl. Il reste au fond une masse brune, très épaisse et collante qui fond facilement sur le bain-marie.

Essai de cristallisation

Après avoir chauffé la masse à 150° sous vide pour éliminer d'éventuelles traces de chlorhydrine, durant 1 h., nous dissolvons le résidu gommeux dans 25 cc de benzène à l'ébullition. Puis en abandonnant au frigo au moins 24 h. on obtient une pâte qu'on triture 3 fois avec du benzène froid. Puis on sèche sous vide. La résine est reprise alors par 20 cc d'alcool et précipitée par l'éther sec. On triture encore avec des portions de 3,5 cc d'éther sec, reprend par l'alcool et précipite par l'eau. A ce stade, il se dépose une huile épaisse incolore qui fut soumise à l'analyse:

Analyse: $C^{15} H^{17} O^5 N^2$

P.M.: 305

Calculé: N = 9,50%

Trouvé: N = 10,01%

Ce traitement est répété encore 2 fois pour essayer d'obtenir une substance cristallisée, en vain. Sur le résidu obtenu, nous avons essayé d'ajouter des portions de 2 cc d'éther et d'évaporer ensuite à l'excicateur. Nous avons remarqué en effet un durcissement de la substance par ce procédé. Il se produit d'abord un gonflement, au point que la substance sort du récipient si on fait un vide trop rapide et se colle aux parois de l'excicateur. La masse durcit peu à peu et après 15 jours de traitements répétés, nous avons obtenu une poudre présentant une très forte piézoélectricité qui la fait adhérer fortement à tous les objets. Le point de fusion de cette substance est de 98°. Si on l'abandonne dans un flacon, la poudre s'agglomère peu à peu et la substance redevient une masse vitreuse.

Ce traitement fastidieux, nous a amené à rechercher un autre mode de purification que celui preconisé par Henze. La distillation sous vide ordinaire étant impossible (décomposition de la substance à 230°) nous avons utilisé une pompe à diffusion donnant 0,05 mm. La substance distille alors facilement à 200° sans décomposition, comme une huile incolore. Coulée dans un mortier, elle se prend en un verre cassant, qui écrasé donne une poudre de

point de fusion 98° . Le rendement est ainsi de 95%.

Analyse: $C^{15} H^{17} O^5 N^2$

P.M.: 305

Calculé: N = 9,50%

Trouvé: N = 9,46%

Le même procédé a été appliqué à tous les dérivés ci-dessous, avec en général, un bon succès. Les rendements ont été souvent excellents. La distillation a cependant dû être répétée souvent jusqu'à 4 ou 5 fois sous vide poussé jusqu'à obtention d'une analyse conforme. Les substances suivantes ont été synthétisées:

LVII Acide 5-phényl-5-éthyl-3-(β -oxyéthyl)barbiturique

(Tableau 6 - subst. connue)

La substance est cristalline, blanche, dépourvue des propriétés adhésives du dérivés dioxypopyl. Elle présente un point de fusion de $145-145,5^{\circ}$ comme indiqué par Henze. Le rendement a été de 93%.

LVIII Acide 5-phényl-5-éthyl-3-(β -oxypropyl) barbiturique

(Tableau 6 - subst. connue)

Même substance, de point de fusion 188° , elle a été obtenue avec un rendement de 92%.

LXI Acide 5-phényl-5-éthyl-3-(γ -méthoxy- β -oxypropyl) barbiturique (Tableau 6)

Nous retrouvons dans ce composé, les propriétés adhésives du premier composé de cette série. Par distillation sous vide poussé, nous avons obtenu une laque de point de fusion 37° , qui passe à $205-210^{\circ}$ sous 0,04 mm. Rendement 93%.

Analyse: $C^{16} H^{20} O^5 N^2$

P.M.: 312

Calculé: N = 9,0%

Trouvé: N = 9,24%

EXII Acide 5-phényl-5-éthyl-3-(γ -éthoxy- β -oxypropyl) barbiturique (Tableau 6)

Substance collante, obtenue par distillation sous vide poussé. Passe de $196-202^{\circ}$ sous 0,04 mm. Obtenue avec un rendement de 72%.

Analyse: $C^{17} H^{22} O^5 N^2$

P.M.: 334

Calculé: N = 8,4 0%

Trouvé: N = 8,48%

LXIII Acide 5-phényl-5-éthyl-3-(γ -n-propyloxy- β -oxypropyl)
barbiturique (Tableau 6)

Substance se présentant comme une laque collante incolore qui distille à 198-200° sous 0,03 mm. Le rendement fut de 60%.

Analyse: $C^{18} H^{24} O^5 N^2$

P.M.: 348

Calculé: N = 8,05%

Trouvé: N = 8,07%

LXIV Acide 5-phényl-5-éthyl-3-(γ -isopropyloxy- β -oxypropyl)
barbiturique (Tableau 6)

Même apparence que l'isomère précédent, cette substance distille à 190° sous 0,03 mm. Rendement obtenu: 60%.

Analyse: $C^{18} H^{24} O^5 N^2$

P.M.: 348

Calculé: N = 8,05%

Trouvé: N = 8,06%

LXV Acide 5-phényl-5-éthyl-3-(γ -n-butyloxy- β -oxypropyl)
barbiturique

Substance de P.E. = 203° sous 0,05 mm, d'apparence laque transparente et collante, obtenue avec un rendement de 84%.

Analyse: $C^{19} H^{26} O^5 N^2$

P.M.: 362

Calculé: N = 7,74%

Trouvé: N = 7,75%

LXI Acide 5-phényl-5-éthyl-3-(γ -propargyloxy- β -oxypropyl)
barbiturique

Distillée sous 0,05 mm, la substance fut obtenue avec 65% de rendement. Elle présente les mêmes propriétés collantes que les précédentes.

Analyse: $C^{18} H^{20} O^5 N^2$

P.M.: 344

Calculé: N = 8,15%

Trouvé: N = 7,98%

LXII Acide 5-phényl-5-éthyl-3-(γ -éthoxyéthyloxy- β -oxypropyl)
barbiturique (Tableau 6)

La substance présente des propriétés identiques aux précédentes. Elle a passé à 210° sous 0,1 mm. Le rendement fut de 70%.

Analyse: $C^{19} H^{26} O^6 N^2$

P.M.: 378

Calculé: N = 7,4%

Trouvé: N = 7,01%

LXIII Acide 5-phényl-5-éthyl-3-(γ -benzyloxy- β -oxypropyl)

barbiturique (Tableau 6)

La substance obtenue est très sensible au chauffage à haute température. Lors de la distillation sous vide, nous n'avons pu recueillir qu'une partie de la substance passant entre 220 et 225° sous 0,05 mm. Dès 225°, la substance se décompose. Elle laisse un résidu brun solide cassant, très piézoélectrique. Le rendement en substance pure ne fut que de 17%.

Analyse: C²² H²⁴ O⁵ N²

P.M.: 396

Calculé: N = 7,07%

Trouvé: N = 6,80%

LXIX Acide 5-phényl-5-éthyl-3-(γ -phénoxy- β -oxypropyl)

barbiturique (Tableau 6)

Ici on a obtenu la substance sous forme d'huile jaune-claire que nous n'avons pu distiller sous vide. Ce produit s'est pris en masse blanche par le refroidissement. Ecrasé, il put facilement être recristallisé dans l'alcool dilué. La poudre obtenue est piézoélectrique et mise en flacon, elle devient assez rapidement une seule masse, comme un verre transparent.

Rendement 75%. P.F. 63°.

Analyse: C²¹ H²² O⁵ N²

P.M.: 382

Calculé: N = 7,33%

Trouvé: N = 7,53%

LXX Acide 5-phényl-5-éthyl-3-(β -éthoxyéthyl) barbiturique

(Tableau 6)

A partir du β -chloréthyléther et du phénobarbital sodique, nous avons obtenu une substance à allure de verre qui cristallise facilement dans l'alcool dilué en donnant une poudre blanche de P.F. 156° qui n'est plus collante. Rendement 70%.

Analyse: C¹⁶ H²⁰ O⁴ N²

P.M.: 283

Calculé: N = 9,9%

Trouvé: N = 10,06%

LIX Acide 5-phényl-5-éthyl-3-diméthylaminoéthyl-barbiturique

(Tableau 6)

On fait réagir comme dans les préparations ci-dessus le sel sodique du phénobarbital avec la base diméthylamino-chloréthyle. Ces substances viennent de trouver une utilisation en clinique (Hexamid, Nordmark-Werken) * (37). Cette base s'obtient à

* Ces substances avaient été faites par nous, avant la public.citée.

partir du chlorhydrate purifié du commerce par recristallisation dans l'alcool-éther. Pour obtenir la base, qui est extrêmement soluble dans l'eau, il faut travailler en présence de NaOH très concentrée sur une solution concentrée et glacée de chlorhydrate. La base est extraite à l'éther, séchée rapidement sur Na_2SO_4 et distillée après élimination de l'éther. La base se transforme assez rapidement en un sel quaternaire interne qui se présente comme un précipité blanc en suspension dans la base. On l'utilise donc de suite.

La substance LIX, obtenue après filtration de NaCl, en solution alcoolique, est traitée par un courant de HCl sec, et, par addition d'éther, il précipite le chlorhydrate au frigo. La substance est recristallisée dans l'alcool-éther. Elle montre un point de fusion de $253-254^\circ$ (déc.) A partir de 8,5 g. de phénobarbital sodique (1/30 mole) nous avons obtenu 7 g. de substance (70%)

Analyse: $\text{C}^{16} \text{H}^{21} \text{O}^3 \text{N}^3 \cdot \text{HCl}$

P.M.: 339,5

Calculé: N = 12,37%

Trouvé: N = 12,34%

LX Acide 5-phényl-5-éthyl-3-diéthylaminoéthyl-barbiturique

* (37) (Tableau 6)

Par un procédé identique nous avons obtenu le chlorhydrate de cette substance avec un rendement de 70%. Le point de fusion fut de $251-252^\circ$, avec décomposition.

Analyse: $\text{C}^{18} \text{H}^{25} \text{O}^3 \text{N}^3 \cdot \text{HCl}$

P.M.: 367,5

Calculé: 11,45% d'azote

Trouvé: N = 11,40%

LVIbis Dicarbamate de l'acide 5-phényl-5-éthyl-3-(γ -oxy- β -oxypropyl barbiturique

Par action successive du phosgène gazeux, puis de l' NH_3 gazeux dans une solution étherée du composé LVI, nous avons obtenu une poudre blanche, bien cristallisée, recristallisable dans l'acétone, de point de fusion 80° .

Analyse: $\text{C}^{17} \text{H}^{21} \text{O}^7 \text{N}^4$

P.M.: 393

Calculé: N = 14,3%

Trouvé: 14,37%

LXXI α -méthoxy- γ -chloro- β -propanol (Tableau 7)

Pour préparer cette matière première, ainsi que les

* Cette substance avait été faite par nous, avant la public. citée.

divers alcools halogénés du tableau VI, nous avons appliqué la méthode indiquée par Fourneau et Ribas (36). Voici à titre d'exemple la méthode appliquée:

Dans un ballon pourvu d'un agitateur et d'un réfrigérant à reflux on mélange 32 g. (1 mole) d'alcool méthylique et 46 g. (0,5 mole) d'épichlorhydrine de la glycérine. Par le haut du réfrigérant, on ajoute goutte à goutte sous agitation, 2 cc d' H^2SO^4 conc. Il se produit aussitôt un vif échauffement, la température monte dans le ballon à 70° . On chauffe ensuite durant 8 heures à 90° . Après la fin de la réaction, on ajoute 6 g. de carbonate de baryum et on distille directement à pression ordinaire l'excès de l'alcool méthylique. Le résidu est ensuite distillé sous vide.

A 95° sous 20 mm, il passe 55 g. de produit. Le rendement fut de 70%. Sous 5 mm. la substance distille à $68-70^\circ$. En continuant la distillation du résidu, il passe une autre substance en petite quantité à 172° sous 20 mm.

Pour les autres alcools la réaction a été conduite de la même façon, les caractéristiques des substances obtenues sont rassemblées dans le tableau VI. Les rendements ont été de l'ordre de 50 à 70% pour les alcools de la série grasse. En série aromatique par contre la réaction quoique aussi vive en apparence a donné davantage de sous-produits et le rendement n'a été que de 30 à 35%.

Les substances se présentent toutes sous forme de liquides incolores, plus ou moins huileux, bien solubles dans les alcools et les éthers, insolubles dans l'eau. Ils ont été utilisés comme matières premières pour la préparation des dérivés 5-phényl-5-éthyl-3-barbituriques du tableau 6.

LXXXII β -phényl- β -éthyl- α , β -époxy-propionate d'éthyle

(Schéma 4)

La méthode de préparation de Darzens (28) a été utilisée par nous. Dans un ballon à trois cols on introduit 13 g. de propiophénone et 12 g. de chloracétate d'éthyle, puis sous bonne agitation, par pointes de spatule 6 g. d'éthylate de sodium. La température est maintenue au-dessous de 5° par un bain de glace. L'adjonction dure environ 2 h. $\frac{1}{2}$ puis on chauffe 6 h. au bain-marie. Il se forme alors une pâte brun foncé, qu'on acidifie par l'acide acétique dilué. L'émulsion brune obtenue a été extraite par l'éther, la solution étherée séchée sur Na^2SO^4 a été distillée, puis la substance sous un vide de 20 mm.: de $50-70^\circ$ a passé l'alcool

de 80-120° l'excès de propiophénone
de 138-142° l'ester glycidique.
Rendement obtenu: 50% (10 g.)

LXXXIII β -phényl- β -éthyl- α , β -époxy-propionamide (Schéma 4)

En abandonnant en contact plusieurs semaines l'ester ci-dessus en présence d'un poids égal d'ammoniaque concentré en vase clos, il précipite après 5 semaines 5 g. de propionamide. Recristallisé dans l'alcool dilué, le produit présente un point de fusion de 90°. Après 2 mois, il s'est formé encore 1,05 g. d'amide.

Analyse: C ¹¹ H ¹³ O ² N	P.M.: 191
Calculé: N = 7,33%	Trouvé: 7,27%

LXXXIV N-cyclohexyl- β -phényl- β -éthyl- α , β -époxy-propionamide (Schéma 4)

En contact, 11 g. d'ester et 25 g. de cyclohexylamine ont donné après 2 mois 4 g. de cristaux qui furent recristallisés dans l'eau où l'amide est assez soluble. La substance a présenté un point de fusion de 182°.

Analyse: C ¹⁷ H ²³ N O ²	P.M.: 273
Calculé: N = 5,13%	Trouvé: N = 5,10%

LXXXV N-benzyl- β -phényl- β -éthyl- α , β -époxy-propionamide (Schéma 4)

Après un contact de 2 mois 11 g. d'ester et 25 g. de benzylamine ont produit 7 g. de cristaux, qui, recristallisés dans l'eau ont donné une poudre blanche de P.F. 72°. Ce n'est cependant qu'après plusieurs recristallisations dans l'acide acétique dilué que nous avons obtenu la substance pure, de P.F. 96°.

Analyse: C ¹⁸ H ¹⁹ O ² N	P.M.: 281
Calculé: N = 4,98%	Trouvé: N = 5,09%

LXXXVI Ether α -phénylpropylique (Schéma 8)

Par analogie avec l'éther α -phényléthylique dont la préparation est indiquée par Grignard (55) nous avons procédé comme suit: le mélange de 20 g. de phényléthylcarbinol et de 100 g. d'H² SO⁴ + 5 cc d'eau est maintenu à la température ordinaire durant 24 heures. On ajoute ensuite 200 cc d'eau, extrait à l'éther, lave 3 fois avec 50 cc Na² CO³ et 3 fois à l'eau. Extrait à l'éther, sèche la solution, distille l'éther puis la substance qui passe sous 15 mm à 195°. Rendement 47% (9 g.)

Analyse: $C^{18} H^{22} O$

Calculé: $C = 85,0\%$

Obtenu: $85,15\%$

P.M.: 254

$H = 8,66\%$

$8,65\%$

LXXXVII Carbamate du phényléthylcarbinol (Schéma 8)

Dans un ballon de 500 cc, muni d'un agitateur et d'une ampoule on met 100 cc de solution toluénique de phosgène qu'on refroidit avec le mélange glace-sel. On ajoute à 0° d'un seul coup en agitant bien 14 g. de phényléthylcarbinol. On ajoute $\frac{1}{2}$ h. à froid puis 2 h. à température ambiante. On élimine l'excès de phosgène par le vide au b.m. à 60° , puis ajoute sous bonne agitation 20 cc d'ammoniaque concentré. Le précipité est repris par l'éther qu'on sèche sur $Na^2 SO^4$, puis on distille l'éther et la substance qui passent dans le réfrigérant, y cristallise aussitôt. Recristallisée dans le benzène et l'éther de pétrole, elle présente un point de fusion de 83° .

Analyse: $C^{10} H^{13} O^2 N$

Calculé: $N = 7,82\%$

P.M.: 179

Trouvé: $N = 7,83\%$

LXXXVIII Phénylcarbamate du phényléthylcarbinol (Schéma 8)

Selon les procédés habituels, le phénylcarbamate a été obtenu en mélangeant 14 g. de phényléthylcarbinol et 12 g. d'isocyanate de phényle au bain de glace durant 2 h. puis 16 h. à température ordinaire. Précipité massif, donnant par recristallisation dans le benzène + éther de pétrole une poudre blanche de P.F. 54° avec un rendement de 92%.

Analyse: $C^{16} H^{17} O^2 N$

Calculé: $N = 5,5\%$

P.M.: 255

Trouvé: $N = 5,64\%$

XCI α -phényl-crotonyl-carbamide (Schéma 9 - substance connue)

Désirant préparer l' α -phényl- α -bromo-butyrylurée correspondant phénylé de l'adaline, sédatif puissant, nous avons préparé par bromuration de l'acide α -phénylbutyrique, le bromure d' α -bromo- α -phényl-butyryle, suivant le modus suivant:

On fait couler goutte à goutte 90 cc de brome sur le mélange de 16 g. de phosphore rouge et de 76 g. d'acide α -phénylbutyrique. Quand l'addition est complète on a chauffé 4 h. au bain-marie, puis distillé le produit de réaction qui, après 3 distillations donne le bromure de P.E. 143° sous 20 mm, avec un rendement de 105 g. (70%).

30 g. de ce bromure sont mis dans une ampoule à robinet et sont versés goutte à goutte à froid sur 12 g. d'urée sèche. On chauffe ensuite à 55° durant 3 heures. On reprend par 50 cc d'eau, il se forme une couche huileuse qui se solidifie au froid et qu'on purifie par recristallisation dans l'alcool. La substance est blanche, de P.F. 167° (407) (rendement 50%). Nous espérons par ce procédé obtenir le dérivé α -bromé, mais à l'analyse nous n'avons pas trouvé trace de brome. Il se forme, même dans ces conditions très douces l' α -phénylcrotonylcarbamide, comme la littérature l'indique.

Nous avons essayé la bromuration directe de l'urée de α -phénylbutyrylurée, mais celle-ci se fait sur le noyau benzénique, donnant essentiellement la p-bromo- α -phényl-butyrylurée substance blanche de P.F. 177° (litt. 178°).

C'est en vain que nous avons cherché d'autres méthodes de bromuration, p. ex. par la dibromodiméthylhydantoïne en milieu chloroformique.

Il est à remarquer qu'à partir du bromure d' α -bromo- α -phénylbutyryle, on obtient très facilement les dérivés α -phényl-crotoniques, p. ex.:

XC α -phényl-crotonate d'éthyle (40) (Schéma 9 - substance connue)

25 g. de bromure et 75 g. d'alcool éthylique mélangés peu à peu à 60°, ont conduit, avec un rendement de 88% à l'ester de pe 146° sous 20 mm (ou 120° sous 10 mm).

LXXXIX α -phényl-crotonamide (40) (Schéma 9 - substance connue)

31 g. de bromure goutte à goutte dans 150 cc d'ammoniaque à 40° sous bonne agitation ont donné avec un rendement de 87% une huile, qui, recristallisée dans l'éthanol à 40% se présente comme une poudre blanche de point de fusion 104°.

XCIX α -phénylpropylamine (Tableau 8 - substance connue)

Cette amine est préparée dans la littérature selon 5 méthodes principales que nous avons toutes essayées pour rechercher la synthèse la plus pratique industriellement.

1) Méthode de Bouveault, selon Billon (46)

On part de 26,8 g. (1/5 mole) de propiophénone qu'on ajoute dans une solution très concentrée dans l'eau de 14 g. d'hydroxylamine. On ajoute de l'alcool sous agitation pour n'avoir

qu'une seule phase et ajoute 28 g. de K^2CO^3 anhydre, en sol. aqueuse concentrée. Il faut chauffer au moins ensuite 16 h. à reflux pour obtenir l'oxime. Après ce temps, on distille l'alcool jusqu'à 95° ce qui entraîne un peu de propiophénone non transformée, puis extrait 4 fois à l'éther, sèche et distille. L'oxime passe à 138° sous 20 mm. Rendement 22,4 g. (75%).

La méthode de réduction de l'oxime selon Bouveault-Billon utilise 6 fois la quantité théorique de sodium. Pour 15 g. d'oxime, il faut donc 55 g. de sodium. Nous avons fait divers essais et avons réussi à diminuer notablement la quantité de sodium sans trop abaisser le rendement:

Dans un ballon de 2 l. pourvu de 3 réfrigérants nous introduisons 30 g. d'oxime, 600 cc d'alcool isopropylique et 100 cc d'alcool éthylique, puis d'un coup, 80 g. de sodium. La réaction est intense après 10 minutes. L'emballement terminé, nous chauffons 6 h. jusqu'à disparition du sodium, puis ajoutons de l'eau jusqu'à solution claire, avec précaution, en agitant à chaque adjonction. Dans un grand ballon à distiller on élimine d'abord l'alcool (j. 95°) qu'on recueille avec soin dans 50 cc d'HCl conc. car il entraîne un peu d'amine. On redistille ensuite l'alcool et réunit le résidu dissous dans un peu d'eau à la masse aqueuse. On extrait le tout à l'éther, sèche et distille. L'amine passe à $85-87^\circ$ sous 20 mm. Rendement: 80% (22 g.).

2) Réduction catalytique au Pd

Dans un autoclave de 500 cc 1,5 g. d'oxime + 1,2 cc HCl conc. + eau et alcool ad 150 cc et 10 g. Pd sur charbon 5%. On fait le vide puis introduit 3 atm. d'hydrogène et chauffe à 200° . Après 5 h. on refroidit, remet sous pression d'hydrogène et chauffe à nouveau. Idem une 3e fois. L'absorption terminée, on filtre, évapore l'alcool, et alcalinise, extrait à l'éther et distille. Rendement 0,5 g. (37%).

3) Réduction catalytique au PtO^2 (Adams)

Le catalyseur est préalablement activé dans un petit appareil à hydrogénation, puis on a réduit 15 g. d'oxime dans l'appareil précédent, dans 100 cc d'acide acétique glacial + 100 mg. d'oxyde de platine. Chauffage à 200° sous hydrogène, jusqu'à pression constante après refroidissement. La distillation nous a donné 7 g. d'amine passant à 80° sous 15 mm (55%).

4) Réduction par le zinc et HCl

1,5 g. d'oxime sont ajoutés dans 30 cc d'éthanol. On ajoute 6 g. de zinc, 20 cc HCl conc. 20 cc d'eau et chauffe 2 jours sous agitation. Puis on filtre, distille l'alcool, extrait à l'éther l'oxime, alcalinise jusqu'à redissolution de ZnO par NaOH, refroidit, extrait l'amine à l'éther, sèche et distille. Nous avons obtenu 1 g. d'amine (1,05) soit 70%.

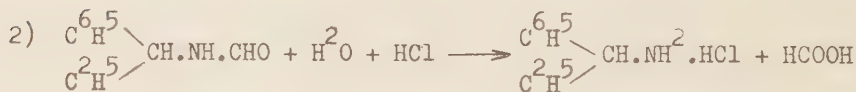
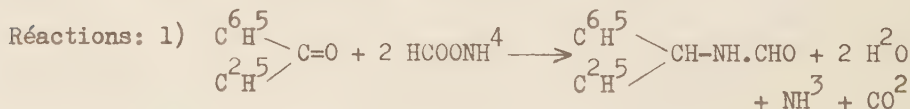
Toutes ces méthodes présentent des grands inconvénients pour passer au plan industriel, aussi avons-nous cherché une méthode nouvelle qui permette une fabrication plus aisée. Nous nous sommes inspirés de la méthode proposée par Ingesoll (47) pour la réduction de l'acétophénone et l'avons adaptée à la réduction de la propiophénone selon le mode opératoire suivant:

5) Méthode d'Ingesoll (47)

On fond 2 moles (125 g.) de formiate d'ammonium dans un ballon à distiller de 500 cc pourvu d'un thermomètre plongeant au fond et d'un thermomètre au niveau de la tubulure latérale. On verse 0,7 mole (94 g.) de propiophénone. La masse cristalline formée est chauffée doucement jusqu'à 150° en 3 h. (temp. intérieure). Le distillat passe à 112°, puis à 120° après $\frac{1}{2}$ heure. La couche inférieure diminue peu à peu et après 3 h. 35' il ne reste plus qu'une seule phase claire distillant à 140°, cependant que la température intérieure est à 165°.

On hydrolyse alors la formamide en chauffant 1 h. la masse avec 75 cc d'HCl concentré (petite flamme) puis on extrait avec 4 fois 25 cc de benzène (color. violette).

La phase aqueuse jaune-claire est alcalinisée par 62 g. NaOH dans 125 cc d'eau, puis on entraîne à la vapeur (3 l. d'eau env.) extrait 6 fois au benzène le distillat, sèche sur NaOH, Na²SO⁴, NaOH, distille le benzène et l'amine qui passe à 92° sous 20 mm. Nous avons obtenu 42 g. d'amine, soit 47%.





Cette dernière méthode donne ainsi beaucoup plus aisément l'amine cherchée et pourrait être utilisée sur le plan industriel.

XCII di-(α -phényl propyl)-amine (Tableau 8)

Le résidu du ballon de distillation ci-dessus est repris 3 fois par l'éther, on lave l'éther avec de l'eau, puis reprend par HCl. L'amine passe dans l'eau. On lave 2 fois à l'éther, reprend par NaOH conc. et extrait enfin à l'éther. La base distillée sous 15 mm passe à 170-180°. Obtenu: 5 g. (10%). Le chlorhydrate est obtenu par un courant de HCl sec dans la solution étherée de la base. Peu sol. dans l'eau, très soluble dans l'alcool, il fond à 258°.

Analyse: $\text{C}^{18} \text{H}^{23} \text{N}$

P.M.: 253

Calculé: N = 5,53%

Trouvé: N = 5,45%

CII N(α -phénylpropyl)-éthyluréthane (Tableau 8)

Dans un ballon de 250 cc pourvu d'un agitateur, d'un thermomètre plongeant au fond du ballon, de deux ampoules à robinet et d'un réfrigérant à reflux, on introduit 7 g. d' α -phényl-propylamine et 60 cc d'éther. On refroidit avec soin par la glace et le sel. On ajoute quelques gouttes de bleu de bromothymol et met dans une ampoule 5,5 g. de chlorocarbonate d'éthyle, dans l'autre 2 g. de NaOH dans 15 cc d'eau. On introduit alternativement des portions de chlorodérivé et de NaOH en ramenant à la neutralité de l'indicateur. La température demeure entre 5 et 10° durant l'opération.

A la fin, nous chauffons 2 h. à reflux en poursuivant l'agitation. On sépare ensuite les deux couches, sèche la couche étherée et distille. Il passe une huile incolore exactement à 170° sous 15 mm. C'est une graisse qui se fige bientôt et fond à environ 40°. Elle cristallise en longues et belles aiguilles dans l'éthanol dilué, est insoluble dans l'eau et soluble dans les alcools et les éthers. Rendement 9,5 g. soit 92%.

Analyse: $\text{C}^{12} \text{H}^{17} \text{O}^2 \text{N}$

P.M.: 207

Calculé: N = 6,77%

Trouvé: N = 6,84%

CI N-(α -phénylpropyl)-benzyluréthane (Tableau 8)

Le même dispositif nous a permis d'obtenir l'ester benzylique analogue du précédent. Partant de 5,4 g d'amine dans 50 cc d'éther et de 6,8 de chlorocarbonate de benzyle et 1,6 g. de NaOH, nous avons obtenu une substance qui ne supporte pas la distillation sous vide à cause de son instabilité. Le résidu du ballon est insoluble dans l'alcool, très soluble dans le chloroforme. Après plusieurs précipitations de la solution chloroformique par l'alcool, nous obtenons une huile épaisse incolore qui pèse 8,5 g. (Rendement 80%).

Dans beaucoup d'alcool on obtient une huile par addition d'éther. En ajoutant de l'éther et en évaporant plusieurs fois à l'excicateur nous avons obtenu une substance solide de point de fusion: 123°.

Analyse: C¹⁷ H¹⁹ O² N
Calculé: N = 5,21%

P.M.: 269
Trouvé: N = 5,40%

CIII N- α -phényl-propylamino-acétate d'éthyle (Tableau 8)

Partant du même dispositif que pour les corps précédents, nous n'avons obtenu aucune réaction avec le chloracétate d'éthyle. Nous avons dû changer les conditions de la réaction qui est beaucoup plus difficile.

4,5 g. d' α -phényl-propylamine + 20 cc de pyridine sont additionnés de 4,1 g. de chloracétate d'éthyle. Aucune réaction visible. Chauffage au B.M.: rien. Ce n'est qu'à l'ébullition de la pyridine qu'une vive réaction a lieu, en même temps que la masse se colore en brun. Après une heure de reflux, reprise par l'eau, extraction à l'éther, séchage sur Na²SO⁴ et distillation. La substance distille entre 160 et 172° sous 15 mm., avec un rendement de 2,8 g. seulement (38%). C'est une huile incolore, insoluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et l'éther.

Redistillée, elle a passé à 150° sous 10 mm.

Le chlorhydrate a été préparé dès la solution éthérée sèche avec un courant de HCl sec. C'est une poudre blanche, de point de fusion 158°.

Analyse: C¹³ H¹⁹ O² N.HCl
Calculé: N = 5,43%

P.M.: 257,5
Trouvé: N = 5,42%

CIV N- α -phényl-propyl- β -chlor-propionamide (Tableau 8)

Appliquant le procédé usuel, nous avons remplacé la pyridine qui donne des colorations foncées, par l'antipyrine. Sous vive agitation dans un ballon refroidi par de la glace on met 5,4 g. d' α -phénylpropylamine, 50 cc d'éther sec et 7,5 g. d'antipyrine. Par une ampoule, on introduit 5,1 g. de chlorure de chloro-propionyle dans 50 cc d'éther sec, goutte à goutte. Il se forme un précipité blanc en masse épaisse qui bloque l'agitation. Enlever le bain de glace, puis chauffer à reflux (40°) 5 heures sous agitation. Ajouter à la fin 100 cc Na²CO³ 10%, il se forme 2 couches. La solution étherée est séparée et distillée. La substance résiduelle est une huile épaisse, très odorante. Elle cristallise facilement dans le méthanol dilué en une substance blanche, obtenue avec un rendement presque théorique (8 g.).

Analyse: C¹² H¹⁶ O N Cl
Calculé: Cl = 15,75

P.M.: 225,5
Trouvé: Cl = 15,68

CV α -phénylpropylurée (Tableau 8)

Préparée par le même procédé que ci-dessus à partir de 7 g. d' α -phénylpropylamine, de 10 g. d'antipyrine et de 4 g. de chlorure d'urée (préparé au même moment). Dans l'eau chaude et l'alcool dilué, la substance blanche a cristallisé donnant un P.F. = 98°. Rendement 8 g.

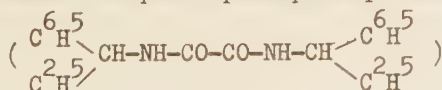
Un autre procédé a donné le même produit: On prépare une solution froide de nitrourée (10 g.). On verse en agitant 7 g. d'amine puis chauffe doucement jusqu'à dégagement d'azote, puis continue jusqu'à arrêt du dégagement. On a obtenu par recristallisation 4 g. d'uréide de P.F. 98°.

Analyse: C¹⁰ H¹⁴ O N²
Calculé: N = 15,72%

P.M.: 178
Trouvé: N = 15,64%

CVI N-(α -phényl-propyl)-oxamate d'éthyle (Tableau 8)

Par analogie avec la méthode préconisée par Léonard (48) pour la phényléthylamine, nous avons préparé cette substance: 13,5 g. d'amine sont dissous dans 150 cc d'alcool absolu. Puis, goutte à goutte on verse 30 g. d'oxalate d'éthyle. Il ne se produit apparemment pas de réaction. On abandonne 24 h. à température ordinaire. Il se produit un petit précipité qui est filtré



On distille ensuite sous vide l'éthanol et l'oxalate en excès (85°/15 mm). Il reste une huile brune qui est reprise par l'alcool absolu et précipitée par l'eau. Elle se prend peu à peu au frigo en une cire qui cristallise de l'alcool absolu en aiguilles brillantes de P.F. 38°. Rendement 18 g. (90%). Substance soluble dans l'éthanol chaud, peu soluble à froid, insoluble dans l'eau. Elle a servi de matière première pour le dérivé suivant.

CVII 5-(α -phénylpropyl)-semioxamazide (Tableau 8)

Sous bonne agitation nous avons dissous 12,5 g. d'ester dans 125 cc d'éthanol absolu. On ajoute 4 g. d'hydrate d'hydrazine à 85%. On obtient un précipité qu'on filtre. On dissout dans un peu d'alcool chaud et filtre des traces de dihydrazide oxalique, et recristallise dans l'alcool. Ce sont des aiguilles soyeuses blanches de point de fusion, avec un rendement de 93% (11,5 g.).

Analyse: C¹¹ H¹⁵ N³ O²

P.M.: 210

Calculé: N = 19,10%

Trouvé: N = 19,14%

CVIII N(α -phénylpropyl) γ -amino- α -méthoxy- β -propanol

(Tableau 8)

Dans 100 cc de xylol et sous agitation, nous mélangons 9,6 g. d' α -phénylpropylamine et 10 g. de K² CO³ anhydre. Par une ampoule nous introduisons alors 7,8 g. de γ -chloro- α -méthoxypropanol-2. goutte à goutte, en agitant. Il se produit un échauffement léger. Nous chauffons ensuite 6 h. à reflux.

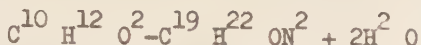
Reprise par 100 cc d'eau et séchage de la couche de xylol séparée sur Na²SO⁴. Distillation du xylol et de l'excès des réactifs sous vide, reprise du résidu par le benzène et précipitation du chlorhydrate par HCl gaz. Il se forme une pâte épaisse qui cristallise très lentement dans l'alcool éther ou l'acétone-éther. La substance est une poudre cristalline, très soluble dans l'eau, l'éthanol ou l'acétone, très peu soluble dans l'éther ou l'éther de pétrole, soluble dans le benzène et le chloroforme. P.F.: 123° (rendement 40%).

Analyse: C¹³ H²¹ O² N.HCl

P.M.: 259,5

Calculé: N = 5,4%

Trouvé: 5,64%



P.M. = 476

Deux écoles ont effectué le dédoublement de l'acide phényléthylacétique: Levene (41) (42) et ses collaborateurs de l'Institut Rockefeller de New-York, en 1930, Delépine (43) (44) et ses collaborateurs, au Collège de France, en 1942. Lors de la purification du sel dextrogyre de cinchonidine, les auteurs français ont mis en évidence une syncristallisation des sels d'acide d- et d'acide l-. La séparation est bloquée pour une certaine teneur des deux sels.

Un certain désaccord existe entre les deux écoles, les Français trouvant en outre un pouvoir rotatoire plus élevé, qu'ils attribuent à une cinchonidine peut-être plus pure.

Nous sommes partis d'une cinchonidine purissimum de la maison Siegfried et avons suivi le processus de l'école française, dont nous avons retrouvé exactement les résultats. Nous avons simplifié certaines opérations pour obtenir un procédé industrialisable qui est le suivant:

Préparation du sel brut contenant 80% environ de d-

1) Dissoudre à chaud à reflux dans 2 litres d'alcool 50% en poids, 200 gr. d'acide phényléthylacétique racémique technique et 300 g. de cinchonidine base. Mettre $\frac{1}{2}$ heure la solution à -20° et amorcer la cristallisation par grattage ou avec un peu de sel brut. Abandonner quelques heures au frigo à 0° . Il vient un précipité cristallin qui est filtré et lavé 4 fois avec 50-100 cc d'alcool 50%, puis séché au vide sulfurique dans une capsule tarée, jusqu'à poids constant. On obtient ainsi 360 g. de sel d-, dont l'acide a un pouvoir rotatoire de $+58^{\circ}$ dans le benzène. Ce sel contient 80% d'isomère dextrogyre, de P.F. = 100° .

Pour éviter la syncristallisation que nous avons retrouvée dans nos essais, il suffit de continuer la purification comme suit:

2) Dans le même ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux nous dissolvons les 360 g. de sel d- brut dans 1500 cc d'alcool à 50% en poids, puis chauffons jusqu'à dissolution complète, recristallisons et lavons deux fois à l'alcool 50% (50 cc.). Il reste 300 g. d'un sel d'acide de pouvoir rotatoire $+68,5^{\circ}$.

3) Ce sel n'est pas séché. On dissout les 300 g. dans le même

ballon avec 1500 cc d'alcool à 50% à reflux et recristallise comme ci-dessus ce qui donne 250 g. d'un sel à + 82°.

4) Sans sécher, on répète l'opération 3) encore deux fois et obtient le sel pur donnant un acide à + 96,5°. On en obtient 150 g. présentant un P.F. = 125-127°.

Les eaux-mères des opérations 1) et 2) sont réunies pour la préparation de l'isomère lévogyre, les eaux-mères 3) et 4) contenant une plus forte proportion de dextrogyre sont réunies pour une nouvelle opération à partir du racémique.

Mesures polarimétriques

(α) spécifique = (α) cherché x long. tube en dm x conc. en %

$$(\alpha) \text{ cherché} = \frac{(\alpha) \text{ observé}}{l. c.} = [\alpha] \frac{T}{D}$$

Nous avons utilisé un tube de 1 dm. de longueur.

Pour déterminer (α)_D de l'acide obtenu, nous avons dissous 1 g. de sel dans 10 cc d'eau dist., acidifié par 0,5 cc HCl et extrait avec 6 cc de benzène dans une ampoule. On sèche sur Na²SO⁴ sépare la couche benzénique dont on détermine le pouvoir rotatoire. Sur une partie aliquote de 2 cc on détermine la concentration de la solution par titration à chaud avec NaOH N/10. 1 cc NaOH N/10 correspond à 0,0164 g. d'acide phényléthylacétique.

1) Sel brut:

Utilisé 3,8 cc NaOH N/10 = 0,0164 x 3,8 = 0,05232 g.

2 cc = 0,05232 g 1 cc = 0,02616 g. Conc. = 0,02616 %

lectures polarimétriques (moyenne de 10 mesures)

361.797°.

- 360.275 zéro de l'appareil Température: 20°

$$+ 1,522 \quad [\alpha] \frac{T}{D} = \frac{1,522}{0,02616} = +58,2^\circ$$

% des isomères:

$$0,5 + \frac{58,2}{193,2} = 0,80 \quad 80\% \text{ de dextrogyre}$$

(La valeur maximum obtenue pour le produit pur a été de + 96,6°).

2) 2 cc demandent 6,5 cc NaOH n/10 Conc. 0,0533

$$\begin{array}{rcl} \text{polarimétrie:} & 363,908 & \\ & - 360,245 & \\ & + 3,663^{\circ} & \end{array} \quad [\alpha]_D^{20} = \frac{3,663}{0,0533} = \underline{\underline{+ 68,5^{\circ}}}$$

% des isomères:

$$\text{dextro} = 0,5 + \frac{68,5}{193,2} = 0,854 \quad (85,4\%)$$

3) 1 cc demande 2,0 cc de NaOH N/10 = conc. 0,0328

$$\begin{array}{rcl} \text{polarimétrie:} & 362,934 & \\ & - 360,245 & \\ & + 2,689^{\circ} & \end{array} \quad [\alpha]_D^{20} = \frac{2,689}{0,0328} = \underline{\underline{+ 82^{\circ}}}$$

% de l'isomère dextrogyre = 92,4%

4) Substance pure:

1 cc demande 0,920 cc NaOH N/10 Conc. 0,015

$$\begin{array}{rcl} \text{polarimétrie:} & 361,697 & \\ & - 360,245 & \\ & + 1,452^{\circ} & \end{array} \quad [\alpha]_D^{16} = \frac{1,452}{0,015} = + 96,6^{\circ}$$

XCIII Levo- α -phényl- α -éthyl-acétate de codéine (Schéma 10)

Les eaux-mères 1) et 2) mesurant environ 3,3 l. sont mises dans un grand ballon et on distille 1 l. d'alcool (96%). Le résidu chaud est additionné encore de 55 g. de cinchonidine. On met au frigo à -20° une heure, gratte ou amorce et met ensuite une nuit à 0° . Il se forme un très abondant précipité volumineux, tout différent d'apparence du sel d-. Il filtre lentement. Séché, après lavage comme précédemment, il donne un pouvoir rotatoire de -65° (rendement: 125 g.) (84% de lévogyre).

Nous avons alors fait divers essais en vue de préparer le dérivé lévogyre par le sel de codéine, en changeant les concentrations du solvant. L'alcool à 25% dans une cristallisation suivante conduit à un pouvoir rotatoire de -74° . L'eau donne un pouvoir rotatoire identique, et même en recristallisant 12 fois dans ces solvants, on n'améliore pas l'activité optique. Un lavage à l'acétone bouillant laisse le pouvoir rotatoire à -77° . Cependant un essai à l'alcool éthylique 50% nous a permis d'atteindre -85° . Il est donc possible par le sel de cinchonidine de passer la

barrière de syncrystallisation par recristallisation dans l'alcool 50%.

Pour le sel de codéine, nous avons procédé comme suit:

L'acide à -77° est libéré du sel de cinchonidine par HCl conc. et repris par la codéine dans l'alcool à 96%, puis on continue par des recristallisations (3) dans l'eau.

Préparation du sel lévogyre pur (dès les eaux-mères du dextrogyre)



Pour 10 g. d'acide, il faut 19,3 g. de codéine base.

On dissout dans 120 cc d'éthanol bouillant 6,3 g. d'acide lévogyre brut titrant -38° et 11,6 g. de codéine base. La dissolution est facile, mais par contre la cristallisation est très lente. Après une nuit, on obtient 6,7 g. de sel d' $[\alpha]_D^{16} = -72,5^{\circ}$. (2). Une troisième recristallisation dans l'éthanol 50% (50 cc) n'a presque pas amélioré cette valeur:

$([\alpha])_D^{18} = -75^{\circ}$ aussi est-il préférable de changer de solvant. (3)

Les 4,68 g. obtenus sont dissous dans 90 cc d'eau et donnent 2,626 gr. qui sont recristallisés sans séchage dans 50 cc d'eau. On obtient 2 gr. d' $[\alpha]_D^{18} = -88^{\circ}$.

Enfin par une recristallisation dans 40 cc d'eau on obtient 1,7 gr. présentant un $[\alpha]_D^{19} = -96^{\circ}$ (4).

Nous ne sommes pas parvenus à augmenter cette valeur, même dans un autre essai où nous avons préparé 15 g. de ce sel. (5)

Mesures polarimétriques

Même méthode que pour le sel dextrogyre de cinchonidine (p.84).

1) acide brut des eaux-mères des sels de cinchonidine:

1 cc de solution benzénique d'acide correspond à 1,50 cc NaOH N/10
Concentration: 0,0246

Polarimétrie: 360,245

- 359,318

0,927^o

$$[\alpha]_D^{16} = \frac{0,927}{0,0246} = -38^{\circ}$$

$$\% \text{ de l'isomère lévogyre: } 0,5 + \frac{38}{193,2} = 0,69 \quad 69\%$$

2) 1 cc correspond à 0,85 cc NaOH N/10 Conc. 0,014

$$\begin{array}{rcl} \text{polarimétrie:} & 360,245 & \\ & - 359,230 & \\ \hline & + 1,015^{\circ} & \end{array} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{16} = -72,5\%$$

soit 86% d'isomère lévogyre.

3) 1 cc correspond à 0,90 cc NaOH N/10 Conc. 0,0148

$$\begin{array}{rcl} \text{polarimétrie:} & 360,245 & \\ & - 359,145 & \\ \hline & - 1,10^{\circ} & \end{array} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{18} = -75\%$$

soit 88,8% d'isomère lévogyre.

4) 1 cc correspond à 0,83 cc de NaOH N/10 Conc. 0,0136

$$\begin{array}{rcl} \text{polarimétrie:} & 360,245 & \\ & - 358,946 & \\ \hline & - 1,30^{\circ} & \end{array} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{19} = \underline{\underline{-96^{\circ}}}$$

5) 1 cc correspond à 1,50 cc NaOH N/10 Conc. 0,0245

$$\begin{array}{rcl} \text{polarimétrie:} & 360,245 & \\ & - 356,325 & \\ \hline & - 3,92^{\circ} & \end{array} \quad [\alpha]_{\text{D}} = -96^{\circ} \quad \text{P.F.} = 159^{\circ}$$

XCIV Chlorure de l'acide dextro- α phényl- α -éthylacétique

(Schéma 10)

Par la méthode habituelle 18,5 g. d'acide dextro-gyre sont additionnés de 12 cc de SOCl_2 , puis chauffés 2 h. à reflux sur le bain-marie. Le chlorure est distillé sous 20 mm. à 106-107°

Obtenu: 17,9 g. (89%)

Polarimétrie: 100 mg sont dissous dans 5 cc de benzène

$$\begin{array}{rcl} \text{concentration} = 0,02 & 362,404 & \\ & - 360,245 & \\ \hline & + 2,158^{\circ} & \end{array} \quad [\alpha]_{\text{D}}^{18} = \underline{\underline{+ 108^{\circ}}}$$

XCV Chlorure de l'acide levo- α -phényl- α -éthylacétique (Schéma 10)

3,1 g. d'acide lévogyre sont mis en réaction avec 2,5 cc de SOCl_2 . Il ne se produit rien à froid. En chauffant 2 h. au b.m. et distillant, on obtient 3,684 g. de chlorure qui distille à 109-110° sous 20 mm. Rendement 96%.

Polarimétrie de la solution 2% dans le benzène:

concentration = 0,02 $\frac{360,245}{- 358,031}$

+ 2,214°

$[\alpha]_D^{19} = -107^\circ$

le d-chlorure a été fait par Levene (41) qui avait trouvé :

$(\alpha)_D^{25} = +89,0^\circ$ dans l'éther, valeur plus faible que la nôtre de même que celle de l'acide trouvé à + 81,0°.

XCVI dextro- α -phényl- α -éthyl-acétylurée (d-phénéturide) (Schéma 10)

Après de nombreux essais pour trouver les meilleures conditions pour une synthèse de bon rendement du d,l-phénéturide à partir du chlorure d'acide et de l'urée sèche, nous nous sommes arrêtés aux conditions suivantes qui nous ont donné une substance rapidement pure avec un rendement satisfaisant.

12,8 g. de chlorure dextrogyre sont mélangés à froid sous vive agitation dans un ballon de 150 cc avec 9,6 g. d'urée purissimum et 16 g. d'antipyrine. On agite 15 min. à froid, puis chauffe doucement au bain-marie jusqu'à 100°, puis encore 30 min. à 100°. La masse fondue reste incolore. Peu à peu elle s'épaissit. On monte alors la température par un bain de glycérine à 125-130° jusqu'à nouvelle fusion de la masse et on maintient à 125° pendant 20 min. Il est inutile de chauffer davantage, car il apparaît alors une couleur brune. La durée totale de l'opération est de 1 h. 20.

Sans arrêter l'agitation on ajoute alors à chaud 50 cc d'alcool 96% et 5 cc de Na_2CO_3 10%. On obtient une solution bien claire. On ajoute alors de l'eau sous agitation en chauffant à reflux jusqu'à 120 cc où se produit le début de la cristallisation. On continue à agiter sans chauffage, puis refroidit de plus en plus pour finir avec glace + sel. On filtre après 3 h. le précipité blanc en magnifiques aiguilles qui séché sous vide pèse 13,02 gr. Rendement 75%. Les eaux-mères ont fourni le lendemain une huile, non cristallisable. Le point de fusion de la substance de premier jet est de 168-169°, soit beaucoup plus élevé que celui du

d,l-phénéturide (148-149°).

Par recristallisation des 13 g. dans 80 cc d'alcool 95% bouillant et addition de 20 cc d'eau, il cristallise par refroidissement 12 g. de substance de P.F. 168-169°.

Analyse: $C^{11} H^{14} O^2 N^2$ P.M. = 206
Calculé: C = 64,00 H = 6,80 N = 13,59%
Trouvé: 64,03 6,75 13,60

Polarimétrie: Solution dans l'éthanol absolu 1%

$$\begin{array}{rcl} 360,785 & & 360,782 \\ - 360,245 & [\alpha]_{D}^{17} = + 54^{\circ} & - 360,245 \\ \hline + 0,540 & & \hline & & + 0,537 \quad 22^{\circ} \end{array}$$

Solution 1% dans l'acétone:

$$\begin{array}{rcl} 360,783 & & \\ - 360,245 & [\alpha]_{D}^{22} = + 53,8^{\circ} & \\ \hline + 0,538 & & \end{array}$$

Solution 1% dans l'acide acétique:

$$\begin{array}{rcl} 360,501 & & \\ - 360,245 & [\alpha]_{D}^{22} = + 26,4^{\circ} & \text{après 4 jours:} \\ \hline + 0,264 & & \text{pas de changement.} \end{array}$$

Solution 1% dans le dioxane:

$$\begin{array}{rcl} 360,727 & & \\ - 360,245 & [\alpha]_{D}^{22} = + 48,2^{\circ} & \\ \hline + 0,482 & & \end{array}$$

XCVII Levo- α -phényl- α -éthyl-acétylurée (l-phénéturide)

(Schéma 10)

Dans les mêmes conditions et selon le même processus, nous avons fait réagir 3,6 g. de chlorure lévogyre, 2,5 g. d'urée et 4,25 g. d'antipyrine. Nous avons ainsi obtenu par cristallisation dans l'alcool 50% 3,223 g. de l-phénéturide (rendement 70%) qui fondait à 159-160°. Après 2 recristallisations dans l'alcool 95% bouillant et addition d'eau, le point de fusion est de 162-163°. Il n'a pas été possible de l'obtenir plus élevé.

Analyse: $C^{11} H^{14} O^2 N^2$
Calculé: N = 13,59%

P.M.: 206
Trouvé: N = 13,68%

Polarimétrie: Solution 1% dans l'éthanol absolu.

$$\begin{array}{rcl} 360,245 & & 360,245 \\ - 359,729 & [\alpha]_D^{30} = - 51,6^\circ & - 359,733 \\ \hline - 0,516^\circ & & - 0,512^\circ \end{array}$$

XCVI Etudes sur la racémisation (Schéma 10)

La valeur de $[\alpha]_D$ de l'uréide est beaucoup plus basse que celle de l'acide correspondant. Nous nous sommes demandé si une racémisation n'était pas possible durant la synthèse. Nous avons fait les essais suivants sur le d-phénéturide dont nous disposions d'une quantité plus considérable.

1) racémisation de l'acide d-

0,1 g. de sel de cinchonidine d- chauffé avec 10cc NaOH N durant 1 h. au bain-marie bouillant n'a presque pas perdu d'activité optique (trouvé $[\alpha]_D = + 85^\circ$).

0,1 g. de sel de cinchonidine dissous dans 10 cc HCl N n'a pas subi non plus de perte d'activité sensible (trouvé $[\alpha]_D = + 87,5^\circ$) par chauffage au bain-marie bouillant 1 h. durant.

0,1 g. de sel de cinchonidine chauffé 2 h. avec 10 cc NaOH N au bain-marie bouillant a perdu davantage d'activité $[\alpha]_D^{29} = + 77^\circ$. L'acide n'est plus qu'à 90% en isomère dextrogyre.

0,1 g. de sel de cinchonidine chauffé 2 h. dans les mêmes conditions avec 10 cc HCl N perd moins d'activité optique: $[\alpha]_D^{29} = + 84^\circ$.

La racémisation de l'acide est donc très difficile et il est improbable qu'il y ait perte d'activité optique lors de la synthèse. Nous avons voulu le vérifier sur l'uréide.

2) racémisation du d-phénéturide

0,05 g. d'uréide d- sont dissous dans 2 cc de NaOH N + 3 cc alcool 95% à froid (pour avoir une seule phase).

On chauffe au bain-marie bouillant et mesure rapidement $[\alpha]_D$ au polarimètre pour suivre la racémisation au cours du temps.

Durant les 10 premières minutes les valeurs sont un peu inexactes vu la rapidité des opérations:

<u>Temps</u>		$+ (\alpha)_D^{30}$
0		51,6°
3 min.	,660	41,5
5	,580	33,5
7	,550	30,5
10	,525	28,0
15	,500	25,5
20	,480	23,5
25	,470	22,5
30	,458	21,0
35	,440	19,5
45	,430	18,5
60	,400	16,5
75	,388	14,3
90	,383	13,8

On constate qu'il reste environ 14° d'activité optique après 1 h.30. L'uréide est donc beaucoup plus sensible que l'acide et se racémise facilement en milieu alcalin. L'activité optique résiduelle s'explique par la saponification partielle de l'uréide en acide stable optiquement.

3) dégradation par HNO^2

Selon Biltz (35) nous avons essayé la dégradation de l'uréide en amide et acide par l'acide nitreux. Nous avons procédé comme suit: 0,1 g. de d-phénéturide est dissous à chaud dans H^2SO^4 à 30% en volume sous bonne agitation. Au moyen d'une pipette, on introduit alors une solution de 0,2 g de NaNO^2 dans 4 cc d'eau tout au fond du récipient. On agite continuellement et laisse refroidir sous agitation. On reprend à froid par 20 cc de benzène. 5 cc de la solution benzénique sont agités dans une ampoule avec 10 cc NaOH N/10 pour éliminer d'éventuelles traces de H^2SO^4 entraîné, ce qui fausse le dosage. On acidifie ensuite légèrement avec HCl conc. et on extrait au benzène. Séchage sur Na^2SO^4 , puis dosage de la solution d'acide phényléthylacétique dextrogyre obtenue:

sur 3 cc il faut 0,48 cc NaOH n/10

Concentration: 0,00263

Polarimétrie: 360,490
 - 360,240

 + 0,25°

$$[\alpha]_D^{22} = \underline{\underline{+ 95^\circ}}$$

L'acide obtenu n'a donc pas perdu de pouvoir rotatoire et l'uréide synthétisée est bien le d-phénéturide pur.

XCVIII Préparation du d-phénéturide radioactif(¹⁴C) (Schéma 10)

Nous avons utilisé le procédé mis au point pour le d-phénéturide, mais adapté au travail en micro. L'urée ordinaire sera remplacée par l'urée radioactive(¹⁴C). L'ampoule contient 0,5 mC d'urée dans 0,9 mg. Pour l'activité radioactive que nous envisageons nous pouvons facilement diluer 50 fois avec de l'urée non radioactive pour travailler avec environ 50 mg d'urée. Nous avons choisi les proportions suivantes:

64 mg de chlorure d- de l'acide phényléthylacétique
80 mg d'antipyrine
48 mg d'urée (soit 0,9 + 47,1 mg)

Après les essais préliminaires d'usage pour mettre au point le procédé sur le chlorure d'acide racémique et l'urée ordinaire, nous avons mis au point la préparation comme suit:

Appareillage

Sous une chapelle à bon tirage que nous revêtons de plastique adhésif amovible, nous disposons un grand plateau de plastique qui supporte tous les appareils. Dans ce grand plateau 3 petits plateaux en ébonite: le premier reçoit des bouchons de liège avec rainures comme supports de pipettes, le second reçoit les pinces, spatules, baguettes, bechers, etc. nécessaires à la manutention, le troisième reçoit un support qui porte le bain de glycérine, le tube de réaction, le thermomètre du bain et deux tubes pour les filtrations sous vide. La pompe à vide est munie à l'entrée d'une trappe à neige carbonique + acétone de façon à retenir toute projection éventuelle de substance. Les manipulations ont été faites avec des gants de caoutchouc.

Mode opératoire

Le tube d'origine de l'urée radioactive a été utilisé comme vase de réaction. On ouvre le tube, puis le place dans le bain de glycérine froid. On introduit au moyen d'un entonnoir effilé 43,4 mg d'urée purissimum et 80 mg d'antipyrine dans le tube, sans perdre de substance sur les parois. Avec une micropipette préalablement jaugée on introduit 0,06 cc de chlorure d'acide, directement au fond du tube.

On chauffe alors selon le procédé habituel par le moyen du bain de glycérine chauffé avec un micro-brûleur, 15 minutes

à 100°, puis une heure à 130°. Le tube de réaction est surmonté d'un petit tube à CaCl².

A la fin de la réaction, pipeter dans le tube, surmonté d'un petit réfrigérant, 0,45 cc d'alcool à 95%, puis 0,10 cc de Na²CO³ 10%, puis 3 gouttes d'ammoniaque conc. et enfin quelques gouttes d'eau jusqu'à trouble de la solution. On maintient un instant à l'ébullition, ce qui est délicat à cause des retard d'ébullition. Il est prudent d'agiter constamment à la main avec une petite baguette de verre.

La réaction terminée, on abandonne 2 h. puis remplace le bain de glycérine par un bain de glace et, après 2 h. on filtre sous un léger vide sur un entonnoir taré. Lavage avec 5 gouttes d'alcool à 25%, puis 5 gouttes d'eau. On met ensuite l'entonnoir à l'excicateur et pèse à poids constant.

Nous avons obtenu comme premier jet 66 mg de substance (th. 86,4 mg) soit 71,5% de rendement rapporté au chlorure d'acide et 38% rapporté à l'urée.

Les eaux-mères de cette préparation sont concentrées prudemment sous un léger vide, ce qui est une opération délicate à cause des projections. Il est resté d'après le calcul 62% d'urée non-réagie. Il faut donc rajouter 18,25 mg pour refaire une 2e opération.

Deuxième opération

Le résidu du tube à réaction est desséché sous vide à poids constant dans l'excicateur, puis on rajoute 18,25 mg d'urée, 80 mg d'antipyrine et 0,06 cc de chlorure. L'opération identique à la précédente n'a livré cette fois-ci que 40 mg d'uréide, soit 23,15% sur l'urée.

Troisième opération

Même opération que 2) en ajoutant seulement 11,1 mg d'urée. On obtient encore 40 mg de phénéturide radioactif. (23,15% de rendement). En voulant faire une opération de concentration, à la fin de celle-ci, une projection importante de liquide concentré est partie dans le tuyau latéral vers la pompe à vide. Nous avons récupéré le mieux possible, concentré la solution un peu brune et transformé le résidu en nitrate d'urée radioactif après passage sur charbon animal.

Rendement chimique

Les 146 mg de d-phénéturide * sont réunis et recristallisés dans l'alcool 95%. On obtient 133 mg de substance. D'après le rendement chimique des opérations nous pouvons calculer le rendement radioactif théorique.

1er jet Parti théoriquement de $0,5 \text{ mC} = 125.10^6$ coups/min. nous avons obtenu 38% de rendement, soit: $47,5.10^6 \text{ c/min.}$
Il reste: $125 - 47,5 = 77,5.10^6 \text{ c/min.}$

2e jet Parti de $77,5.10^6 \text{ c/min.}$ nous avons obtenu un rendement de 23,15% sur l'urée, soit 18.10^6 c/min.

3e jet Parti du solde, soit $77,5 - 18 = 59,5.10^6 \text{ c/min.}$ nous avons obtenu 23,15% de rendement, soit 14.10^6 c/min.

Il reste dans les eaux-mères: $125 - (47,5 + 18 + 14) = 45,5.10^6 \text{ c/min.}$
Le rendement théorique sera donc: $47,5 + 18 + 14 = 79,5.10^6 \text{ c/min.}$
soit 64% de la radioactivité primitive.

Mesures de la radioactivité

Pour la mesure nous avons pesé à la microbalance 0,385 mg de substance d-phénéturide * dissoute dans 2,32 cc d'alcool 95% (micropipette). On a pipeté par plaque 0,15 cc de cette solution.

Background sur 30 min.: 1371 soit 45,7 c/min. plaques d-phénéturide sur 3' : 56418
56658
56465 soit 56514 c/min. (moyenne)

Par minute: $18836 - 46 = 18790 \text{ c/min.}$

Une autre solution a été faite comme contrôle: 0,800 mg de substance radioactive fut dissoute dans 5 cc d'alcool 95%. On pipette par plaque 0,15 cc.

Background sur 30 min.: 1445 soit 48 c/min. plaques d-phénéturide sur 3' : 53116
52325
53389 moyenne 52850 c/min.

Par minute: $17650 - 48 = 17602 \text{ c/min.}$

1ère solution:	2,32 cc	contiennent	0,385 mg	
	0,15 cc	"	0,025 mg	= <u>18790 c/min.</u>
2ème solution	5,0 cc	"	0,800 mg	
	0,15 cc	"	0,024 mg	= <u>17600 c/min.</u>
		donc:	0,025 mg	= <u>18330 c/min.</u>

Moyenne des deux groupes de mesures: 18560 c/min.

0,025 mg. contiennent 18560 c/min.

1 mg. 742.400 c/min.

133 mg. 98.739.200 c/min.

1 mC = 25.000.000 c/min.

Le rendement radioactif est donc de 0,4 mC soit 80%.

D'après le rendement chimique nous aurions dû obtenir 64%. On peut se demander si l'ampoule contenait exactement 0,5 mC d'urée * ce qui est incertain.

Pour plus de précision de nos mesures, nous nous sommes adressés à la méthode de Anderson-Rutschmann (58) qui est une adaptation de la méthode microanalytique de Van Slyke au dosage du carbone radioactif (56).

Cette méthode demande 3-5 mg de substance, qu'on brûle par combustion liquide. Le CO² radioactif est recueilli dans un manomètre spécial qui permet une mesure exacte de la quantité de gaz dégagé, puis le gaz est évacué dans un tube-compteur, selon Bernstein & Ballentine ou selon Rutschmann (57) qui permet le dosage de la radioactivité.

La valeur trouvée par cette méthode en phase gazeuse est de $1,135.10^{-3}$ mC / mg. *

ce qui correspond pour nos 375 mg (nous avons encore dilué les 133 mg obtenus avec de la d-phénéturide non-radioactive, par dissolution dans l'alcool 95% et recristallisation) :

$$1,135.10^{-3} \times 375 = \underline{0,4256 \text{ mC}}$$

Par le dosage sur plaques, nous avons trouvé 0,4 mC.

Dans les eaux-mères, toutes réunies, nous avons effectué un prélèvement et mesuré sur plaque la radioactivité. Pour un backround de 49 c/min. nous avons obtenu 3061 c/min. pour 0,15 cc d'une solution diluée des eaux-mères:

0,15 cc correspond à 3061 c/min.

4,5 cc de solution diluée correspond donc à env. 1.10^5 c/min.

Or 4,5 cc de cette solution correspond à 0,01 cc des eaux-mères.

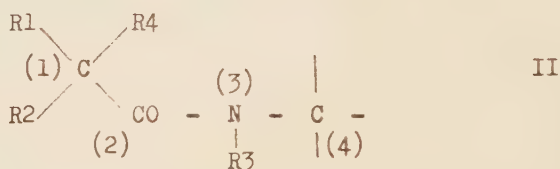
0,01 cc contient donc 1.10^5 c/min.

5 cc (quantité exacte des eaux-mères au moment du dosage) contiennent donc $50.10^6 = 0,2 \text{ mC}$.

Malgré nos pertes, il restait donc 0,2 mC dans les eaux-mères. On peut donc affirmer que l'ampoule contenant l'urée radioactive de départ contenait un peu plus de 0,6 mC et non 0,5 comme indiqué.

RESUME

Dans ce travail, nous avons d'abord exposé brièvement l'état actuel de la chimiothérapie de l'épilepsie type grand-mal. Nous avons mis en évidence dans les diverses séries d'antiépileptiques préconisés, la fréquence de la présence simultanée des radicaux phényle et éthyle, en position R1 et R2 de la structure générale:



Partant de cette structure générale, nous avons synthétisé des substances présentant un raccourcissement de la chaîne -CO-N-C- . Presque toutes se sont révélées dépourvues d'action antiépileptique.

Une série d'esters de l'acide α -phényl- α -éthyl-acétique a été préparée, entre autres le diester de la diéthanol-pipérazine. Cet ester qui est dépourvu d'activité antiépileptique présente par contre de puissantes propriétés spasmolytiques, tant anticholinergiques qu'antihistaminiques ou papavériniques. Ses homologues: α -phényl-, / α -phényl- α -méthyl- / α -phényl- α -propyl-, α, α ,-diphényl-, / di-acétyl-diéthanolpipérazines sont tous moins actifs.

Diverses amides portant les radicaux phényle et éthyle en R1 et R2 ont été préparées à partir du chlorure de l'acide phényléthylacétique. Les substitutions en R3 sur l'azote de l'amide sont défavorables à l'activité antiépileptique. Il apparaît des propriétés convulsivantes et la toxicité s'accroît. Par contre,

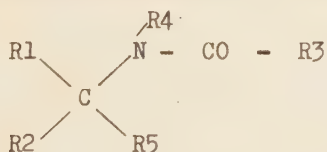
l'introduction du radical uréide produit un accroissement considérable des vertus sédatives; l'introduction d'un groupe -CO-N- à la suite de N (3) est donc favorable. (4)

Le phénobarbital demeurant le plus efficace des anticomitiaux, nous avons cherché à préparer des N-dérivés par analogie avec le prominal (ou N-méthyl-phénobarbital) qui est moins dormitif que la substance-mère. Nous avons préparé une série de nouveaux alkoxy-N-barbituriques qui se sont révélés de bons anticonvulsivants, mais à des doses triples de celles du phénobarbital. Par contre, ces substances sont quatre ou cinq fois moins toxiques, si l'on considère la toxicité aiguë chez la souris. L'index thérapeutique en est donc favorable. Malheureusement ce sont des substances résineuses très difficilement maniables.

Quelques dérivés glycidiques et α -phénylcrotoniques ont été préparés, mais aucun n'a présenté d'intérêt biologique.

Désirant étudier de plus près l' α -phényl- α -éthyl-acétylurée, puissant anticonvulsivant, correspondant exactement à la structure II, nous avons effectué la préparation de ses deux isomères optiques, le levo- et le dextro-phénéturide, et mis au point une fabrication industrielle de ce dernier. En vue d'études biologiques futures sur le mode d'élimination de ce composé, l'isomère dextrogyre porteur d'un C 14 radioactif a été synthétisé. Il est remarquable de constater que si les deux isomères optiques sont équivalents au point de vue anticonvulsivant, l'un deux, le lévo-gyre, a une action sédative et somnifère (analogues en plus faible à celles du phénobarbital) tandis que l'autre, le dextrogyre est au contraire, un excitant du type benzédrinique. Cette action est déjà légèrement dominante dans le racémique. Il sera possible ainsi d'administrer un antiépileptique non dormitif, dont l'effet psychotonique pourra contrebalancer la somnolence dont souffrent généralement les épileptiques.

Ceci nous a conduit à préparer enfin des dérivés de l' α -phénylpropylamine qui est un excitant psychique mineur, mais qui garde une parenté de structure avec les autres substances étudiées. Nous avons ainsi pu mettre en évidence une nouvelle structure de substances présentant une activité antiépileptique:



III

Dépourvues en général d'activité somnifère, ces dernières substances présentent une activité antiépileptique plus faible que celles de structure II, mais elles sont très peu toxiques.

* * * *

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- Mercier, J. Actual. Pharmacol. 9, 110 (1956)
- 2.- Cottet, J. Vignalon, J. Redel, J., et al.
Bull. mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 69, 903 (1953)
- 3.- Nicosini, F. Farmaco (sc.) 12, 140 (1957)
- 4.- di Paco, G. et Tauro, C. Farmaco (sc.) 11, 540 (1956)
- 5.- Stone, W. Neurochemistry (1955), 485
- 6.- Danielopolù, D. Urechia, C. Dimionesco, S. et al.
Bull. Ac. Nle Médec. 132, 550 (1948)
- 7.- Barnes, J.C., Mauier, I. Arch. Int. Pharmacodyn 73, 1, (1946)
- 8.- Guttierrez-Norriega, C. Rev. de neuropsych. 1, 373, (1938)
- 9.- Radouco-Thomas, C., Gold, Ph., Radouco-Thomas, S. Arch. Ital.
Sci. Farmacol. 4, 468, (1954)
- 10.- Frommel Ed. et Radouco-Thomas, C. Helv. physiol. pharmacol.
Acta II, 231 (1953)
- 11.- Gold, Ph., Frommel Ed., Radouco, C. et al. Arch. Int. Pharmacodyn, 91, 437, (1952)
- 12.- Butler, T.C. J. Pharmacol. exp. Ther. 109, 340 (1953)
- 13.- Butler, T.C. id. 113, 178 (1955)
- 14.- Gross, F., Tripod, J. et Meier, R. Schw. Med. Wochen. 85,
305 (1955)
- 15.- Bogue, J.Y. et Carrington, H.C. Brit. J. Pharmacol. 8, 230,
(1953)
- 16.- Forster, R.H. et Daily, F.S. J. Pharmacol. exp. Ther. 98,
9 (1950)

- 17.- Berger, F.M. J. Pharmacol. exp. Ther. 104, 229 (1952)
- 18.- Frommel Ed., Gold, Ph., Fleury, C. Schw. Med. Wochen. 87,
1480 (1957)
- 19.- Berger, F.M. et Ludwig, B.J. Schw. Med. Wochen. 100, 27,
(1950)
- 20.- Brown, B., Schaffarzick, R.W. et Dreisbach, R.H. Schw. Med.
Wochen, 115, 230 (1955)
- 21.- Everett, G., Richards, R. J. pharmacol. exp. Ther. 106, 303.
(1952)
- 22.- Lumière, A. C. r. 129, 1197 (1939)
- 23.- Cope, A. U.S. 2.456.555 C.A. P2639 f, (1949)
- 24.- Lumière, A. et Perrin, F. C. r. 183, 617 (1926)
- 25.- Chapman, M. et al. J. pharm. et pharmacol. 9, 20 (1957)
- 26.- Ramart, P. et Amazat P. Ann. Chim. 8, 263 (1927)
- 27.- Radziszewski, B. B. 18, 355 (1885)
- 28.- Darzens, G. C. r. 139, 1214 (1904)
- 29.- Mills, W. Soc. 127, 2503 (1925)
- 30.- Korn G. et Nargund, K. Soc. 2461 (1932)
- 31.- Kitchen, J. J. org. Chem. 8, 338 (1943)
- 32.- Fourneau, E. Bl. 45, 1172 (1929)
- 33.- Pyman, F.L. Soc. 93, 1803 (1908)
- 34.- Moore, S. Soc. 39 (1929)
- 35.- Biltz, H. 34, 4127 (1901)
- 36.- Fourneau, E. et Ribas. Bl. 39, 1584 (1926)
- 37.- Koch, R. Arz. Forsch. 7, 461 (1957)
- 38.- Henze, H.R. et Spurlock, J.J. Am. Soc. 63, 3360 (1941)
- 39.- Senderens, J.B. C. r. 182, 612 (1926)
- 40.- Phillips, M.A. Soc. 220 (1942)
- 41.- Levene, P.E., Mikeska, L.A. et Passoth, K.J. Biol. Chem. 88,
27 (1930)
- 42.- Levene, P.E., Marker, R.E. et Rothen, A. J. Biol. Chem,
100, 600, 685, (1933)

- 43.- Delépine, M. et Larèze, F. Bl. 22, 104, (1955)
- 44.- Delépine, M. et Badoche, M. A. (11) 17, 183 (1942)
- 45.- Frommel Ed. et Fleury, C. Schw. Med. Wochen, à paraître (1958)
- 46.- Billon, P. C. r. 179, 1054 (1924)
- 47.- Ingesoll. Org. Synth. II 457 (Ed. Fr.)
- 48.- Leonard, N.J. et Borger, J.H. J. Org. Chem. 15, 42 (1950)
- 49.- Radouco, C., Frommel Ed, Gold, Ph. et al. Arch. Int. Pharmacodyn. 92, 129 (1952)
- 50.- Radouco, C., Frommel Ed., Gold, Ph. et al. Arch. Int. Pharmacodyn. 92, 13 (1952)
- 51.- von Muralt, A. Praktische Physiologie, Springer Berlin (1953)
- 52.- Chapman, M.J. pharm. et pharmacol. 9, 20 (1957)
- 53.- Glock, G. B. 21, 2650 (1888)
- 54.- Boissier, J.R. Prod. Pharm. 11, 237 (1956)
- 55.-
- 56.- Rutschmann, J. et Schöniger, W. Helv. 40, 428 (1957)
- 57.- Rutschmann, J. Helv. 40, 433 (1957)
- 58.- Anderson, R.C., Delabarre, Y. et Bothner, A.A. Anal. Chemistry 24, 1298 (1952)
- 59.- Glasson, B., Gold, Ph., Lerch, P., Viret, J.P. à paraître (1958)
- 60.- Milhaud, G. et Aubert, J. Exper. 12, 99 (1956)
- 61.- Frommel Ed., Radouco, C., Gold, Ph., et al. Schw. Med. Wochen 83, 681 (1953)
- 62.- Rising, M. et Zee, T. Am. Soc. 50, 1208 (1928)

TABLE DES MATIERES

Introduction	p. 5
<u>PREMIERE PARTIE:</u> (partie théorique)	p. 9
Chapitre premier: Chimiothérapie actuelle de l'accès convulsif	p. 9
Chapitre deuxième: Synthèses effectuées par nous	p. 16
1) nitriles et divers	p. 16
2) esters	p. 21
3) amides	p. 27
4) dérivés du phénobarbital	p. 30
5) dérivés glycidiques et phénylcrotoniques	p. 34
6) d- et l-phénéturides	p. 36
7) dérivés de l'α-phénylpropylamine	p. 42
8) d-phénéturide radioactif	p. 45
Chapitre troisième: Technique expérimentales pharmacologiques	p. 46
a) électrochoc	p. 46
b) choc pentétrazolique	p. 47
c) test coraminique	p. 47
d) motographe pour la souris	p. 48
e) sommeil	p. 48
f) réactions à l'intestin isolé	p. 48
g) toxicologie	p. 49

Chapitre quatrième: Relations entre structure et activité pharmacologique des substances préparées. Quelques règles principales	p. 50
---	-------

DEUXIEME PARTIE: (partie expérimentale)

Synthèse de quelques dérivés-types	p. 52
------------------------------------	-------

Nitriles: (α -éthyl-benzonitrile, α -éthyle- α -phénylacétamide, α -phényl- α - α -diéthylacétamide, α -phényl- α -éthyl-acétate d'éthyle).	p. 52
--	-------

Divers: 1-phényl-2-(α -phényl- α -oxy-propyl) acétylène α -phényl- α -éthyl-acétaldéhyde β -phényl- β -éthyl-1,3-propylèneglycol α -méthyl- β -phényl- β -oxy- β -éthyl-propionate d'éthyle α -éthyl- β -phényl- β -oxy- β -éthyl-propionate d'éthyle α -méthyl- β -phényl- β -éthyl-acrylate d'éthyle	p. 53
---	-------

Esters: pyrrolidine-éthanol, α -phényl-butyrate de -, di-(α -phényl-butyrate) de 2,5-hexanediol, α -phényl-butyrate de β -oxypropionitrile α -phénylbutyrate du β -(2-imidazolidine) éthanol	p. 56
--	-------

Dérivés de la pipérazine:

mono-N-pipérazine éthanol N,N'-(diéthanol)-pipérazine N-(carbéthoxy)-N'-(éthanol)-pipérazine N,N'-(di- α -phénylbutyryl)-pipérazine α -phénylbutyrate de N-(carbéthoxy)-N'-(éthanol)-pipérazine N-(α -phénylbutyryl)-N'-(éthanol)-pipérazine N-(α -phénylbutyryl)-N'-(éthanol)-pipérazine	p. 58
---	-------

di-N,N'-(α -phénylbutyryléthanol)-
 pipérazine
 di-N,N'-(α -phényl-n-valérianyl-
 éthanol)-pipérazine
 di-N,N'-(α, α -diphénylacétyl-éthanol)-
 pipérazine
 di-N,N'-(α -phénylpropionyléthanol)-
 pipérazine
 di-N,N'- α -phénylacétyléthanol)-pipé-
 razine

p. 58

Amides:

N-(diéthyl)- α -phényl-butyramide
 N-(benzyl)- α -phényl-butyramide
 N-(pipéridyl)- α -phényl-butyramide
 N-(isopropyl)- α -phényl-butyramide
 N-(méthyl)- α -phényl-butyramide
 N-(éthyl)- α -phényl-butyramide
 N-(α -phényl-butyryl)-phénothiazine
 γ -(diméthylamino)-n-propylamide de
 l'acide phényléthylacétique
 γ -(diéthylamino)-n-propylamide de
 l'acide phényléthylacétique
 N-(α -phénylbutyryl)-aminoéthanol-2
 1-(N- α -phénylbutyrylamino)-2-chlor-
 éthane
 éthylènediamide de l'acide phényléthyl-
 acétique
 acide N-(α -phényl- α -éthyl-acétyl)-
 glutamique
 N-(α -phényl- α -éthyl-acétyl)-glutamimide

p. 63

Dérivés N-phénobarbital:

acide 5-phényl-5-éthyl-3-(γ -oxy- β -
 oxypropyl) barbiturique
 acide 5-phényl-5-éthyl-3-(β -oxypropyl)
 barbiturique
 acide 5-phényl-5-éthyl-3-(β -oxyéthyl)
 barbiturique

p. 67

acide 5-phényl-5-éthyl-3-(γ -méthoxy- β -oxypropyl)barbiturique
 " " (γ -n-propyloxy- β -oxypropyl) "
 " " (γ -isopropyloxy- β -oxypropyl) "
 " " (γ -n-butyloxy- -oxypropyl) "
 " " (γ -propargyloxy- -oxypropyl) "

acide 5-phényl-5-éthyl-3-(γ -éthoxyéthyl- β -oxypropyl)			
			barbiturique
"	"	(γ -benzyloxy- β -oxypropyl	"
"	"	(γ -phénoxy- β -oxypropyl)	"
"	"	(γ -éthoxyéthyl)	"
"	"	(diméthylaminoéthyl)	"
"	"	(diéthylaminoéthyl)	"

p. 67

Alcools halogénés: α -méthoxy- γ -chloro- β -propanol

p. 72

Dérivés glycidiques: β -phényl- β -éthyl- α, β -époxy-propionate d'éthyle
 β -phényl- β -éthyl- α, β -époxy-propionamide
N-(cyclohexyl)- β -phényl- β -éthyl- α, β -époxy-propionamide
N-(benzyl)- β -phényl- β -éthyl- α, β -époxy-propionamide

p. 73

Divers: éther α -phénylpropyle
carbamate du phényléthylcarbinol
phénylcarbamate du phényléthylcarbinol
 α -phényl-crotonyl-carbamide, α -phényl-crotonate d'éthyle, α -phényl-crotonamide

p. 74

Dérivés de l' α -phénylpropylamine

α -phénylpropylamide diverses méthodes

p. 76

N-(α -phényl-propyl)-amino-acétate d'éthyle
N-(α -phényl-propyl)- β -chlor-propionamide
 α -phénylpropylurée, N-(α -phényl-propyl)-oxamate d'éthyle
5-(α -phényl-propyl)-semioxamazide
N-(α -phényl-propyl)- γ -amino- α -méthoxy- β -propanol

Phénéturides

p. 83

dextro- α -phényl- α -éthyl-acétate de cinchonidine
levo- α -phényl- α -éthyl-acétate de codéine
chlorure de l'acide dextro- α -phényl- α -éthyl-acétique
chlorure de l'acide levo- α -phényl- α -éthyl-acétique
dextro- α -phényl- α -éthyl-acétylurée (d-phénéturide)

levo- α -phényl- α -éthyl-acétylurée (l-phéné-
turide)
étude de la racémisation
préparation du d-phénéturide radioactif (^{14}C)

Résumé	p. 96
Bibliographie	p. 99

